

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANA

ARIANE GONÇALVES SILVA DE ARAUJO

**MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS NO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE:  
SEGURANÇA SOB A PERSPECTIVA DAS NOTIFICAÇÕES ESPONTÂNEAS**



CURITIBA

2017

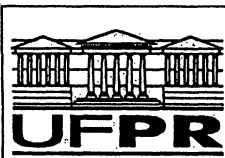
ARIANE GONÇALVES SILVA DE ARAUJO

**MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS NO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE:  
SEGURANÇA SOB A PERSPECTIVA DAS NOTIFICAÇÕES ESPONTÂNEAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Astrid Wiens Souza  
Coorientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo

CURITIBA  
2017



## TERMO DE APROVAÇÃO

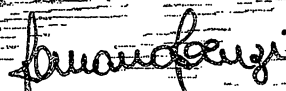
**ARIANE GONÇALVES SILVA DE ARAUJO**

**Título: "MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS NA ARTRITE REUMATOIDE: SEGURANÇA NA PERSPECTIVA DAS NOTIFICAÇÕES ESPONTÂNEAS"**

Dissertação aprovada como requisito parcial para a obtenção de grau de Mestre, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Universidade Federal do Paraná, área de concentração: Insumos, medicamentos e correlatos.

  
Profª. Dra. Astrid Wiens Souza  
Orientadora

  
Profª. Dra. Yanna Dantas Rattmann  
Universidade Federal do Paraná

  
Profª. Dra. Luana Lenzi  
Universidade Federal do Paraná

Curitiba, 21 de fevereiro de 2017.

Araujo, Ariane Gonçalves Silva de  
Medicamentos biológicos no tratamento da artrite reumatoide: segurança sob a  
perspectiva das notificações espontâneas / Ariane Gonçalves Silva de Araujo –  
Curitiba, 2017.

107 f. : il. (algumas color.) ; 30 cm

Orientadora: Professora Dra. Astrid Wiens Souza

Coorientador: Professor Dr. Roberto Pontarolo

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós Graduação em Ciências  
Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Inclui bibliografia

1. Farmacovigilância. 2. Artrite reumatoide. 3. Medicamentos biológicos.

I. Souza, Astrid Wiens. II. Pontarolo, Roberto. III. Universidade Federal do Paraná.

IV. Título.

CDD 616.7227

Dedico esta dissertação ao meu esposo Alcidio e ao meu querido filho Heitor, pela imensa paciência, compreensão e carinho, sem os quais eu não teria finalizado este trabalho.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao meu esposo e filho que preenchem os meus dias renovando minhas forças para vencer os desafios

Aos meus pais meu imenso amor, pela dedicação, cuidado e ensinamentos que orientaram a minha trajetória

Aos meus irmãos pelo amor e confiança que me incentivam a ser melhor

Minha gratidão à família do meu esposo pelo carinho e importante apoio na realização desse trabalho

Agradeço aos meu orientadores pela oportunidade, confiança, amizade e orientações fundamentais para eu conquistar mais essa vitória

Agradeço aos meus colegas de pós-graduação, pelo acolhimento, carinho, amizade e colaboração, essenciais no meu desenvolvimento pessoal e dessa dissertação

E, muito mais, eu agradeço a Deus, pela sua presença na minha vida, pela força para vencer mais essa etapa, e por todas essas pessoas maravilhosas que tem colocado no meu caminho

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”.

(Marthin Luther King)

## Resumo

Os medicamentos biológicos aprovados no tratamento da artrite reumatoide (AR), requerem constante monitoramento da segurança no cenário pós-comercialização. Isso ocorre tanto por características específicas das moléculas biológicas, que ampliam a probabilidade de ocorrência de reações adversas a medicamento (RAMs) inesperadas e graves quanto por questões de segurança ainda não bem esclarecidas em relação a esses medicamentos. Com isso o objetivo desse estudo foi descrever o perfil de segurança dos Medicamentos Modificadores do Curso da Doença (MMCDs) biológicos: abatacepte (ABT), adalimumabe (ADA), anakinra (ANA), certolizumabe pegol (CZP), etanercepte (ETN), golimumabe (GLM), infliximabe (IFX), rituximabe (RTX) e tocilizumabe (TCZ), considerando os sinais de segurança detectados para cada um, por análise de desproporcionalidade entre as notificações reportadas no banco de dados de notificações espontâneas dos Estados Unidos da América (FDA Adverse Event Reporting System – FAERS). Foram incluídas todas as notificações registradas no FAERS no período de janeiro de 2003 a junho de 2016. As RAMs foram classificadas de acordo com o termo preferido (PT) pelo dicionário MedDRA® e a razão de chance de notificação (ROR) com intervalo de confiança (IC) de 95% foi calculada para cada RAM notificada para os MMCDs biológicos. Os sinais de segurança obtidos foram priorizados utilizando-se a lista de eventos de importância médica (IME) e de eventos médicos designados (DME). Os cálculos foram realizados no Microsoft Excel®. Foram analisadas 1.339.374 RAMs relacionadas com os MMCDs biológicos, sendo a maioria para etanercepte (40,6%), seguido de adalimumabe (35,6%), infliximabe (10,0%), e rituximabe (5,7%). Foram identificados 2.602 sinais de segurança de relevância clínica (de acordo com a lista IME), sendo os principais problemas relacionados com o infliximabe (24,6% dos sinais) e rituximabe (20,3%). Etanercepte foi associado com menor número de sinais graves (12,6%). Quando esses sinais foram avaliados considerando o grupo sistêmico (SOC) de acordo com o MedDRA®, observou-se que as principais preocupações de segurança continuam relacionadas com infecções (32,2%) e neoplasias (20,4%). Em relação as RAMs de maior relevância em farmacovigilância, de acordo com a lista DME, foram identificados 63 sinais, sendo a maior frequência encontrada para rituximabe com 27 sinais, e distúrbios do sangue, o SOC mais implicado com 14 sinais. Comparando os sinais de segurança destacados com as RAMs descritas em bula, não foi identificado nenhum sinal de segurança clínico desconhecido. Os principais dados desse estudo mostram uma maior frequência de RAMs graves desproporcionalmente relacionadas com infliximabe e rituximabe, enquanto que uma menor frequência foi detectado com etanercepte. Essas informações devem ser avaliadas com precaução, considerando as limitações desse tipo de estudo, que não possibilitam calcular a taxa de risco e sim a maior chance de relação entre a RAM e o medicamento notificado. Em uma avaliação geral, a relação risco/benefício permanece favorável e mais estudos são necessários para identificar diferenças significativas dos riscos de RAMs graves entre os MMCDs biológicos.

Palavras-chave: Notificações espontâneas. Farmacovigilância. Artrite reumatoide. Medicamentos biológicos.



## Abstract

There is a constant need for post marketing safety surveillance of approved biological drugs for rheumatoid arthritis (RA) due the characteristics of the biological molecules, which increases the occurrence of unexpected and serious adverse drug reactions (ADRs), and other not well-established safety issues. The aim of this study was to describe the safety profile of the biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), namely abatacept (ABT), adalimumab (ADA), anakinra (ANA), certolizumab pegol (CZP), etanercept (ETN), golimumab (GLM), infliximab (IFX), rituximab (RTX) and tocilizumab (TCZ), considering safety signs detected for each drug by analysing the disproportionalities between notifications reported by the north-american FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). All the notifications recorded in FAERS from January 2003 to June 2016 were included. The ADRs were classified according to the preferred term (PT) by the MedDRA® dictionary. The odds ratio (ROR) with 95% confidence interval (CI) for each reported ADR was calculated. The obtained safety signs were prioritized using the importante medical events list (IME) and the medical designated events list (MDE). The statistics were performed in Microsoft Excel®. A total of 1,339,374 ADRs related to biological DMARDs were analyzed. Most of them were from etanercept (40.6%), followed by adalimumab (35.6%), infliximab (10.0%) and rituximab (5.7%). 2,602 safety signs of clinical relevance according to IME list were identified. The main clinical problems were related to infliximab (24.6% of the signs) and rituximab (20.3%). Etanercept was associated with a lower number of severe signs (12.6%). The evaluation of safety signs through systemic groups (SOC) as stated in MedDRA® revealed that the main safety concerns are infections (32.2% of total cases) and neoplasias (20.4%). According to DME list for the most importante pharmacovigilance ADRs, 62 signs were identified. Rituximab has the highest frequency of these signs (n=27), being most of them (n=14) related to blood disorders. The comparison of these ADRs with those described in leaflets identified no further unknown clinical signs. The main results of this study showed a higher frequency of severe ADRs disproportionately identified to infliximab and rituximab, whereas a lower frequency was detected with etanercept. This information should be evaluated with caution, considering the limitations of this type of study, which unables the calculation of the risk rate, but rather the relationship between ADR and the notified drug. Overall the risk-benefit ratio remains favorable for the use of these drugs and more studies are needed to identify significant differences in the risks of severe ADRs among the biological DMARDs.

Keywords: Spontaneous notifications. Pharmacovigilance. Rheumatoid arthritis. Biological drugs.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - PATOGÊNESE DA ARTRITE REUMATOIDE .....	25
FIGURA 2 - MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA AR (DEFORMIDADES) .....	26
FIGURA 3 - ESTRUTURA MOLECULAR SIMPLIFICADA DOS ANTI-TNF .....	33
FIGURA 4 - EXEMPLO DA ESTRUTURA MULTIAXIAL DO MEDDRA .....	42
FIGURA 5 - MODELO GERAL DA ESTRUTURA DO FAERS .....	55
FIGURA 6 - TABELA DE CONTIGÊNCIA 2X2 E FÓRMULAS PARA O CÁLCULO DE ROR .....	61
FIGURA 7 - SELEÇÃO DAS NOTIFICAÇÕES ESPONTÂNEAS DE SUSPEITA DE REAÇÕES ADVERSAS PARA ANÁLISE DE DESPROPORCIONALIDADE .....	64

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS EXTRA-ARTICULARES E COMORBIDADES EM PACIENTES COM AR .....	27
QUADRO 2 - INDÍCES COMPOSTOS DE ATIVIDADE DA DOENÇA.....	29
QUADRO 3 - CATEGORIAS DE CAUSALIDADE ADOTADAS PELA OMS.....	49
QUADRO 4 - NOME GENÉRICO, COMERCIAL E SIGLAS DOS MMCDS BIOLÓGICOS APROVADOS NO TRATAMENTO DA AR .....	53

## LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – COMPARAÇÃO ENTRE RAMS GRAVES E NÃO GRAVES POR MEDICAMENTO BIOLÓGICO.....	67
GRÁFICO 2 - COMPARAÇÃO ENTRE A FREQUÊNCIA DE RAMS POR TIPO DE DESFECHOS GRAVES POR MEDICAMENTO BIOLÓGICO.....	68
GRÁFICO 3 - COMPARAÇÃO DO PERFIL DE INDICAÇÃO DE USO DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS.....	69
GRÁFICO 4 - COMPARAÇÃO ENTRE SINAIS DE SEGURANÇA NOS GRUPOS SISTÊMICOS MAIS FREQUENTES .....	73
GRÁFICO 5 - DISTRIBUIÇÃO DOS SINAIS DE SEGURANÇA NOS GRUPOS SISTÊMICOS COM FREQUÊNCIA MENOR QUE 5% .....	75
GRÁFICO 6 - EVENTOS MÉDICOS DESIGNADOS (DME) ASSOCIADOS COM OS MMCDS BIOLÓGICOS .....	78

## **LISTA DE TABELAS**

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS GERAIS DAS NOTIFICAÇÕES COM OS MMCDS BIOLÓGICOS .....	66
TABELA 2 - FREQUÊNCIA DOS SINAIS DE SEGURANÇA DETECTADOS E AGRUPADOS POR SOC.....	71

## LISTA DE SIGLAS

ABT - Abatacepte  
ACR – American College of Rheumatology  
ADA - Adalimumabe  
AINE - Anti-inflamatórios não esteroidais  
ANA - Anakinra  
Anti-CCP– anticorpos contra peptídeos citrulinados cíclicos  
Anti-TNF - Inibidor do fator de necrose tumoral  
Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
AR – Artrite Reumatoide  
ATC – Anatomical Therapeutic Chemical  
C – concomitante  
CDAI - Índice Clínico de Atividade de Doença  
COX – Ciclooxigenase  
CTLA-4 - linfócito T citotóxico associado a proteína 4  
CZP - Certolizumabe pegol  
DAS28 - Índice de Atividade de Doença  
DME – Designated Medical Event  
ETN - Etanercepte  
EUA – Estados Unidos da América  
EULAR - European League Against Rheumatism  
FAERS - FDA Adverse Event Reporting System  
FDA - Food and Drug Administration  
FR – Fator Reumatoide  
GC – Glicocorticoides  
GLM - Golimumabe  
HLA - Antígeno Leucocitário Humano  
HLGT - Grupo de nível alto  
HLT – Termo de nível alto  
I – Interação  
ICAD – Índice Composto de Atividade da Doença  
ICH - International Conference on Harmonisation  
IFX – Infliximabe

IME – Important Medical Events

JAK - Janus Kinase

LLT - Termo mais baixo

MEA – Manifestação Extra-Articular

MedDRA- Dicionário Médico para Atividades Regulamentares

MMCD – Medicamento Modificador do Curso da Doença

MSAccess – Microsoft Office Access

MTX – Metotrexato

OMS - Organização Mundial da Saúde

PCDT - Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

PCR - Proteína C Reativa

PRR - Taxa Proporcional de Notificação

PT - Termo preferido

RAM - Reação Adversa a Medicamento

ROR - Razão de Chances de Notificação

RR - Risco relativo

RTX - Rituximabe

SDAI - Índice Simplificado de Atividade de Doença

SOC - Grupo Sistêmico

SP – Suspeito Primário

SS – Suspeito Secundário

TCZ - Tocilizumabe

TNF – Fator de necrose tumoral

TNF-R – Receptor do Fator de Necrose Tumoral

UMC - Uppsala Monitoring Centre

VHS - Velocidade de Hemossedimentação

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>20</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>22</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	22
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	22
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>23</b>
3.1 ARTRITE REUMATOIDE .....	23
3.1.1 Patogênese na Artrite Reumatoide .....	23
3.1.2 Manifestações Clínicas.....	25
3.1.3 Diagnóstico e Atividade da doença .....	28
3.1.4 Epidemiologia da Artrite Reumatoide .....	29
3.1.5 Manejo clínico da Artrite Reumatoide.....	30
3.1.6 Perfil de segurança dos medicamentos aprovados na Artrite Reumatoide.....	36
3.2 FARMACOVIGILÂNCIA .....	37
3.2.1 Importância e função da farmacovigilância .....	37
3.2.2 Reação Adversa a Medicamento (RAM).....	40
3.2.3 Fontes de informação em farmacovigilância .....	43
3.2.3.1 Sistema de Notificação espontânea.....	44
3.2.3.2 Monitoramento intensivo.....	46
3.2.3.3 Estudos analíticos.....	48
3.2.4 Sinal de segurança em sistema de notificação espontânea.....	47
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>53</b>
4.1 DEFINIÇÃO DO ESTUDO E DA AMOSTRA.....	53
4.2 COLETA DE DADOS .....	54
4.3 PREPARAÇÃO DOS DADOS .....	56
4.3.1 Verificação de erros ortográficos.....	56
4.3.2 Remoção das duplicatas .....	57
4.4 ANÁLISE DOS DADOS .....	59
4.4.1 Características e frequência das RAMs notificadas para os MMCDs biológicos .....	59
4.4.2 Detecção de sinais de segurança .....	59
4.4.3 Priorizando os sinais de segurança detectados .....	61



4.4.4 Detecção de novos sinais de segurança por comparação com a bula dos MMCDs biológicos .....	62
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>63</b>
5.1 ANÁLISE DESCRITIVA DAS SUSPEITAS DE RAMS NOTIFICADAS PARA OS MMCDs BIOLÓGICOS .....	65
5.2 SINAIS DE SEGURANÇA DE RELEVÂNCIA CLÍNICA ASSOCIADOS COM OS MMCDs BIOLÓGICOS .....	69
5.2.1 Avaliação de sinais de segurança contendo evento médico designado (DME) .....	76
5.3 DETECÇÃO DE SINAIS DE SEGURANÇA DESCONHECIDOS POR COMPARAÇÃO COM A BULA .....	79
5.4 LIMITAÇÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	81
<b>6 CONCLUSÃO .....</b>	<b>84</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>85</b>
<b>APÊNDICE 1 – REMOÇÃO DE REGISTROS DUPLICADOS NO MSACCESS .....</b>	<b>96</b>
<b>APÊNDICE 2 – REMOÇÃO DE VERSÕES ANTIGAS NO MSACCESS .....</b>	<b>98</b>
<b>APÊNDICE 3 – REMOÇÃO DE CASOS DUPLICADOS NO MSACCESS .....</b>	<b>99</b>
<b>APÊNDICE 4 – TABELA PARA CÁLCULO DE SINAIS DE SEGURANÇA.....</b>	<b>100</b>
<b>APÊNDICE 5 – EVENTOS MÉDICOS DESIGNADOS ASSOCIADOS COM RITUXIMABE.....</b>	<b>102</b>
<b>APÊNDICE 6 – EVENTOS MÉDICOS DESIGNADOS ASSOCIADOS COM OS OUTROS MMCDs BIOLÓGICOS NÃO ANTI-TNF .....</b>	<b>104</b>
<b>APÊNDICE 7 – EVENTOS MÉDICOS DESIGNADOS ASSOCIADOS COM OS MMCDs BIOLÓGICOS ANTI-TNF .....</b>	<b>105</b>
<b>APÊNDICE 8 – NOTIFICAÇÕES TOTAIS DOS EVENTOS MÉDICOS DESIGNADOS ASSOCIADOS COM OS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS .....</b>	<b>106</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune inflamatória, crônica, progressiva e sistêmica. As manifestações clínicas articulares podem variar de dor e inchaço, até destruição da cartilagem e do osso, levando a debilidades e deformidades nos indivíduos afetados. Muitos pacientes podem apresentar também manifestações extra-articulares, como problemas cardiovasculares, que contribuem para uma alta taxa de mortalidade nessa população. É uma doença de distribuição mundial, considerada a artropatia inflamatória crônica mais frequente, com prevalência em torno de 1 %, afetando três vezes mais mulheres do que homens e podendo reduzir a expectativa de vida desses pacientes em 3 a 10 anos, quando comparado com a população geral. O impacto na saúde dos indivíduos afetados e o alto custo socioeconômico justificam a necessidade de diagnóstico precoce e medidas públicas para controle efetivo dessa doença. (MCINNES ; SCHETT 2011; CHOY, 2012).

Com o objetivo de minimizar os danos decorrentes da progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes é recomendado iniciar o tratamento farmacológico logo após o diagnóstico, com avaliações periódicas, buscando atingir a meta terapêutica (abordagem *treat-to-target*). (SMOLEN *et al.*, 2010; SOLOMON *et al.*, 2014). Essa meta consiste em alcançar a remissão ou a baixa atividade da doença, que só foi possível após o advento dos medicamentos biológicos que revolucionaram a terapêutica da AR, pela eficiência em reduzir o processo inflamatório e regredir os danos articulares. Tendo em vista essa nova abordagem, as estratégias terapêuticas atuais, consistem no uso de medicamentos modificadores do curso da doença (MMCDs) para o controle efetivo da AR , sendo os MMCDs biológicos, recomendados como segunda ou terceira linha de tratamento, após falha aos MMCDs sintéticos. (BRASIL, 2015; SINGH *et al.*, 2016; SMOLEN; ALETAHA; MCINNES, 2016; SMOLEN *et al.*, 2016).

Apesar da alta efetividade e boa tolerância dos MMCDs biológicos, o uso cada vez mais frequente dessa nova abordagem terapêutica e a complexidade estrutural, farmacológica e de produção desses fármacos, ainda trazem preocupações em relação ao seu perfil de segurança. Quando comparadas com moléculas pequenas obtidas por síntese química, as moléculas biológicas estão associadas principalmente a uma maior incidência de reações adversas a medicamento (RAMs) graves, raras e imprevisíveis, que podem variar entre espécies e depender das condições

fisiopatológicas do indivíduo exposto. Estas características limitam a detecção de RAMs em estudo de pré-comercialização, e esses medicamentos apresentam várias questões de segurança não bem esclarecidas no momento da aprovação, justificando a necessidade de uma farmacovigilância robusta e constante. (BRENNAN *et al.*, 2004; GIEZEN *et al.*, 2008; GIEZEN *et al.*, 2010; WOODRICK; RUDERMAN, 2011).

Uma fonte valiosa de informações sobre a segurança dos medicamentos no cenário pós-comercialização, são as notificações espontâneas. O principal objetivo do estudo dessas notificações é gerar sinais de segurança, que são aqueles relatos com maior probabilidade de causalidade verdadeira entre a reação adversa suspeita e o medicamento notificado, cuja relação ainda não é conhecida ou apresenta aspectos ainda não bem esclarecidos. Através desses sinais é possível detectar precocemente RAMs raras, inesperadas e graves, permitindo identificar situações e grupos de riscos, e realizar constantes avaliações da relação risco/benefício dos medicamentos por todo o período que forem comercializados. Várias técnicas para gerar sinais de segurança têm sido exploradas, entre elas o uso de análises quantitativas em grandes bancos de dados de notificações espontâneas. Tais análises tem-se mostrado eficientes e valiosas em farmacovigilância, dando suporte para várias ações regulatórias como inclusão de avisos de riscos, alterações de posologias, contraindicações e até mesmo a retirada de medicamentos do mercado. (HARMARK; VAN GROOTHEEST, 2008; BATE; EVANS, 2009; WISE *et al.*, 2009; JEETU; ANUSHA, 2010; POLUZZI *et al.*, 2012; ALVES; MACEDO; MARQUES, 2013; COLOMA *et al.*, 2013).

Com base no exposto acima, estudar o perfil de segurança dos MMCDs biológicos aprovados no tratamento da AR, sob a perspectiva das notificações espontâneas, podem contribuir com o uso racional e seguro desses medicamentos, auxiliando no controle dessa doença e minimizando seu impacto socioeconômico.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a segurança dos medicamentos biológicos abatacepte, adalimumabe, anakinra, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe, rituximabe e tocilizumabe, com base nas informações das notificações espontâneas de suspeita de reações adversas relacionadas com esses medicamentos.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Descrever as principais características das notificações espontâneas analisadas;
- ✓ Comparar a segurança de cada medicamento biológico considerando a frequência de notificações de acordo com a gravidade e o tipo de desfecho grave;
- ✓ Detectar sinais de segurança de relevância clínica para cada medicamento biológico e comparar a frequência de sinais por medicamento;
- ✓ Comparar o perfil de segurança de cada medicamento biológico, considerando a frequência dos sinais detectados por grupo sistêmico (SOC);
- ✓ Identificar e descrever os sinais de segurança de maior relevância em farmacovigilância;
- ✓ Buscar sinais de segurança desconhecidos por comparação com as reações adversas descritas na bula desses medicamentos.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 ARTRITE REUMATOIDE

##### 3.1.1 Patogênese na Artrite Reumatoide

O processo patológico da AR consiste, primariamente, na inflamação das articulações, mediadas por reações imunológicas entre autoanticorpos e antígenos próprio da membrana sinovial, caracterizando uma doença autoimune inflamatória. Esse processo é desencadeado pela interação de vários fatores, como predisposição genética, modificações epigenéticas, fatores ambientais e perda da tolerância imunológica. Esses fatores estão associados tanto com maior risco de desenvolver a doença (fase pré-artrite) como na progressão da doença, resposta terapêutica e desfecho. (MCINNES ; SCHETT 2011).

Estima-se que a contribuição genética é em torno de 60%, envolvendo a presença de genes que expressam o antígeno leucocitário humano (HLA), sendo os alelos HLA – DRB1 a principal associação tanto ao desenvolvimento como ao prognóstico da doença, mas também existe associação com genes não-HLA. Muitos dos loci associados estão relacionados com o mecanismo imunológico sendo que vários deles são compartilhados com outras doenças inflamatórias. (IMBODEN, 2009).

As modificações epigenéticas também exercem importante influência na patogênese da AR, provavelmente integrando fatores genéticos e ambientais. A regulação de fibroblastos sinoviais, leucócitos, macrófagos e linfócitos, por exemplo, pode ser alterada em decorrência de mudanças nos padrões de acetilação das histonas, metilação do DNA ou presença de microRNA promovidas por alterações epigenéticas. (SMOLEN; ALETAHA; MCINNES, 2016).

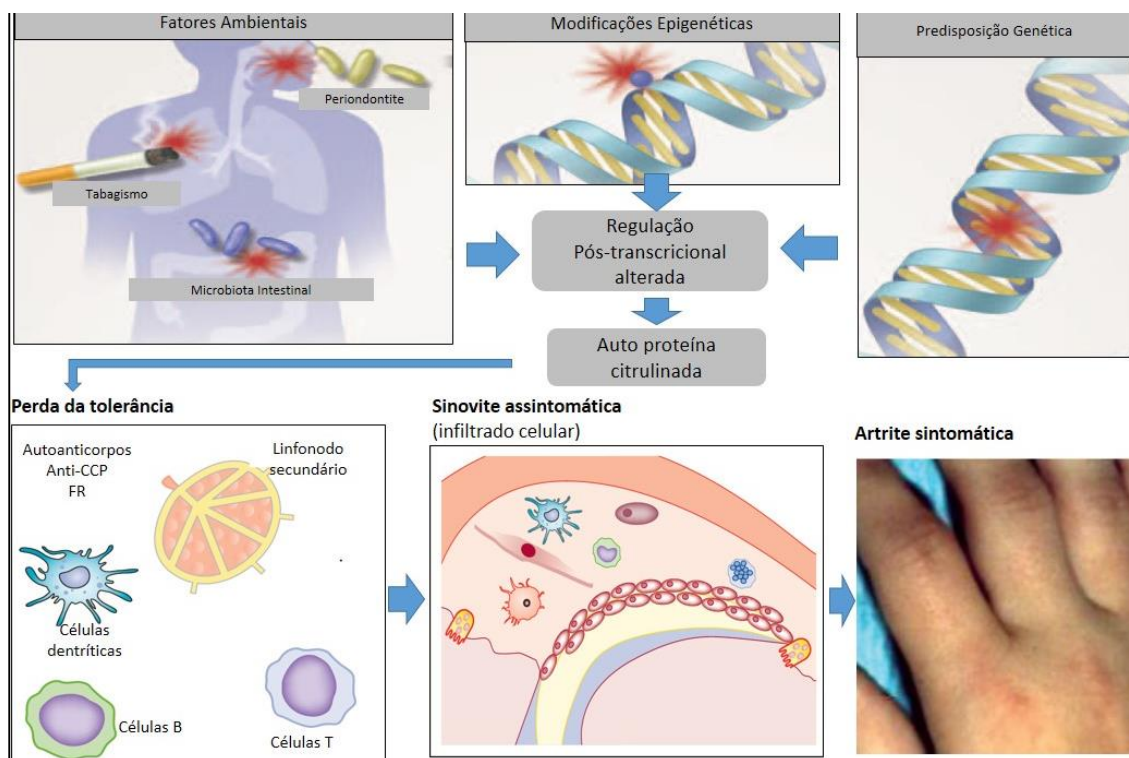
Vários fatores ambientais estão associados com maior suscetibilidade e agravamento da AR, como sexo feminino, início da doença em idade mais jovem, hormônios, baixa ingestão de vitamina D, alteração da microbiota intestinal, baixo nível socioeconômico e principalmente o tabagismo e outras formas de stress brônquico e, infecções como periodontites, ou por vírus *Epsteins-Barr*, *Escherichia coli*, *Proteus Mirabilis*, citomegalovírus, etc. Os mecanismos envolvidos ainda não estão totalmente claros, mas vários estudos tem evidenciado que alguns desses fatores podem

promover uma maior citrulinização dos peptídeos, resultando em excessiva produção de autoanticorpos contra peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP), ou podem atuar por mimetismo molecular. (MCINNES ; SCHETT 2011; AMAYA-AMAYA J, 2013; SMOLEN; ALETAHA; MCINNES, 2016).

A inflamação articular e a autoimunidade podem começar muito antes dos sintomas clínicos perceptíveis. Vários estudos prospectivos e retrospectivos avaliando amostras que foram coletadas e armazenadas antes do início da AR clinicamente aparente, indicam a presença de autoanticorpos relacionados com a doença, em títulos elevados no soro, em média de 3-5 anos (em alguns casos até 10 anos) antes do início das manifestações clínicas nas articulações, sendo caracterizado como período pré-clínico da AR ou fase de sinovite não sintomática. (DEMORUELLE; DEANE; HOLERS, 2014).

Diversos moduladores imunes (citocinas e células efectoras) e vias de sinalização estão envolvidos na fisiopatologia da AR, sendo as células T, as células B e as citocinas pró-inflamatórias as que desempenham papéis fundamentais. Dentre as citocinas mais importantes, estão o fator de necrose tumoral (TNF)  $\alpha$ , e a interleucina 6 (IL). Já as IL-1 e IL – 17 também estão envolvidas, mas em menor grau. A sinovite ocorre através do infiltrado de células apresentadoras de antígenos, como células dendríticas, macrófagos e células B, que apresentam o antígeno autólogo ou material exógeno para as células T. Nesse processo a membrana sinovial é transformada em órgão linfóide secundário ocorrendo a produção de autoanticorpos, principalmente anti-CCP e fator reumatoide (FR), pelas células B. Como resultado ocorre a produção de citocinas e quimiocinas que contribuem com recrutamento de novas células, levando a inflamação crônica e progressiva. Também ocorre a hiperplasia da membrana sinovial, na qual fibroblastos produzem metaloproteínas e outras subpopulações celulares que acarretam na destruição da cartilagem, podendo formar o *pannus*, característico nessa patologia. A osteopenia e a erosão óssea ocorrem principalmente pelo aumento da atividade dos osteoclastos ativados pelas células T presentes no infiltrado celular. (CHOY, 2012; AMAYA-AMAYA J, 2013). A FIGURA 1, mostra uma visão geral do processo patológico na AR.

FIGURA 1 - PATOGÊNESE DA ARTRITE REUMATOIDE



FONTE: Modificado de MCINNES ; SCHETT (2011); SMOLEN; ALETAHA; MCINNES (2016).

LEGENDA: As interações entre predisposição genética, fatores ambientais e modificações epigenéticas, como descrito no texto, podem alterar a regulação pós-transcricional com aumento na citrulinização de autoproteínas, promovendo a perda da tolerância do sistema imunológico. O início da sinovite ocorre com um infiltrado de células mononucleares, onde células dendríticas, macrófagos e células B apresentam autoantígenos às células T, transformando a membrana sinovial em órgão linfóide secundário, com a produção de autoanticorpos, principalmente anti-CCP (anticorpos contra peptídeos citrulinados cíclicos) e FR (fator reumatoide). Ciclos de feedback positivo perpetuam a sinovite promovendo as manifestações clínicas articulares e sistêmicas da artrite reumatoide.

### 3.1.2 Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas da AR são heterogêneas, variando desde sinais e sintomas leves até condições médicas importantes que debilitam, ou mesmo levam o paciente a morte. O quadro clínico do paciente pode envolver manifestações articulares, manifestações extra-articulares (MEA) e/ou comorbidades.(GOELDNER, 2011).

Entre as manifestações articulares mais comuns estão, dores, edema, calor, rubor e rigidez matinal nas articulações. Elas podem ser monoarticulares (35%), oligoarticulares (25%) ou poliarticulares (40%). Geralmente apresentam-se em um padrão simétrico, sendo mais frequente o comprometimento das pequenas articulações periféricas, principalmente das mãos e dos pés (metacarpo e

metatarsofalangianas), mas a inflamação também pode ocorrer nas articulações dos tornozelos, joelhos, cotovelos, ombros, e quadris, e em alguns casos pode comprometer as articulações temporomandibulares, da coluna e da laringe. A inflamação persistente e progressiva pode levar a ruptura dos tendões, causando instabilidade e fraqueza no paciente, e ainda pode levar a destruição da cartilagem e erosão óssea, incapacitando e ocasionando deformidades. A FIGURA 2 mostra algumas deformidades que podem ocorrer em pacientes com AR, como o desvio ulnar, a deformidade *boutonnière* e a deformidade do dedo em forma de “pescoço de cisne”, sendo as mais frequentes deformações que ocorrem nas mãos. O envolvimento das articulações dos pés ocorrem em 85-90% dos pacientes, com subluxação e deslocamento dos metatarsos na artrite reumatoide severa. O comprometimento severo do ombro é uma rara manifestação articular nessa doença.(AMAYA-AMAYA J, 2013).

FIGURA 2 - MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA AR (DEFORMIDADES)



FONTE: Adaptado de AMAYA-AMAYA (2013).



Alguns pacientes com AR podem apresentar MEA e/ou comorbidades, que estão associadas com mau prognóstico e maior taxa de mortalidade. Considera-se que as MEAs são parte da doença e afetam vários tecidos e órgãos, representando as manifestações sistêmicas dessa patologia, enquanto que as comorbidades, consistem na existência de outras doenças, que cursam concomitantemente com AR, mas não há consenso em como distingui-las. O QUADRO 1 mostra as MEAs e as

QUADRO 1 - MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS EXTRA-ARTICULARES E COMORBIDADES EM PACIENTES COM AR

TECIDO/ÓRGÃO	MEA		COMORBIDADE
	Não severa	Severa	
<b>Pele</b>	Nódulo Fenômeno de Raynaud	Petéquias, Púrpura, Úlcera, Gangrena	Câncer
<b>Pulmão</b>	Bronquiolite obliterante	Pleurite Doença pulmonar intersticial	Carcinoma do pulmão
<b>Coração</b>	Valvulopatia cardíaca Miocardite Arritmia	Pericardite Vasculite coronária Aortite	Hipertensão Insuficiência cardíaca Cardiopatia isquêmica
<b>Sistema Nervoso</b>	Não identificado	Poli/Mononevrite múltipla Vasculite do Sistema Nervoso Central	Síndrome depressiva Mielopatia cervical
<b>Olhos</b>	Síndrome de Sjogren secundária Síndrome seca	Episclerite Esclerite	Não identificado
<b>Sistema Hematológico</b>	Não identificado	Síndrome de Felty	Linfoma não-Hodgkin Linfadenopatia Esplenomegalia
<b>Rins</b>	Não identificado	Glomerulonefrite Nefrite intersticial Depósito de Amiloide	Não identificado
<b>Ossos</b>	Não identificado	Não identificado	Osteoporose

FONTE: Adaptado de PRETE (2011).

LEGENDA: MEA (Manifestações Extra-Articulares)

comorbidades que podem afetar pacientes com AR. Apesar de aparecerem em menor frequência, em decorrência dos avanços obtidos no controle da doença, a identificação das MEAs são importantes no manejo clínico adequado. Mesmo quando

os pacientes não apresentam severo comprometimento articular ou longos períodos de inflamação, ainda assim, o desenvolvimento de MEAs acarretam maior atividade e agressividade no curso da doença. Entre as MEAs mais frequentes estão os nódulos reumatoides, pleurites, vasculites cutâneas e manifestações cardiovasculares. Os nódulos reumatoides são manifestações típicas dessa doença e, os eventos cardiovasculares estão associados com maior taxa de mortalidade. (PRETE *et al.*, 2011)

### 3.1.3 Diagnóstico e Atividade da doença

Os critérios estabelecidos em 1987 pelo American College of Rheumatology (ACR) para identificar pacientes com AR, foram bem aceitos internacionalmente por muitos anos. Entretanto esses critérios possibilitam detectar a AR estabelecida, apresentando limitações, principalmente para diagnosticar pacientes no estágio inicial da doença. Com isso, em 2010, o ACR e a European League Against Rheumatism (EULAR), estabeleceram os critérios ACR/EULAR 2010, que considera:

- a) número de articulações edemaciadas (com maior pontuação para o maior número de pequenas articulações envolvidas);
- b) presença de autoanticorpos (anti-CCP/FR);
- c) elevações das provas inflamatórias - velocidade de hemossedimentação (VHS)/ Proteína C Reativa (PCR);
- d) tempo da evolução da doença (pontua quando maior que 6 meses).

Cada questão investigada recebe uma pontuação e nenhum exame isolado (laboratorial, histopatológico ou de imagem) confirma o diagnóstico, sendo necessário realizar a soma dos pontos que, quando maior ou igual a 6, o paciente é diagnosticado com AR. (ALETAHA *et al.*, 2010).

Após estabelecer o diagnóstico é necessário identificar qual a atividade da doença, que indica o prognóstico e orienta a terapêutica a ser adotada no manejo da AR. Existe uma relação linear entre a atividade da doença e o prejuízo da função física ou progressão do dano. Foram desenvolvidos e validados índices compostos da atividade de doença (ICAD), que consideram a contagem de articulações edemaciadas, inflamadas, provas inflamatórias e avaliações da saúde global do paciente e gera uma pontuação indicando a atividade de doença no paciente. Entre os índices utilizados na prática clínica estão o índice de atividade de doença (DAS28),

o índice simplificado de atividade de doença (SDAI) e o índice clínico de atividade de doença (CDAI). Na prática pode ser utilizado qualquer um desses índices isoladamente, para definir a atividade da doença, que pode ser classificada de acordo com o QUADRO 2. (MOTA *et al.*, 2011; SMOLEN; ALETAHA; MCINNIS, 2016).

QUADRO 2 - INDÍCES COMPOSTOS DE ATIVIDADE DA DOENÇA

<b>Índice</b>	<b>Atividade da doença</b>	<b>Ponte de corte</b>
<b>DAS28</b>	Remissão	<2,6
	Baixa	2,6-3,2
	Moderada	>3,2 e ≤5,1
	Alta	>5,1
<b>SDAI</b>	Remissão	<3,3
	Baixa	3,3-11
	Moderada	>11 e ≤26
	Alta	>26
<b>CDAI</b>	Remissão	<2,8
	Baixa	>2,8-10
	Moderada	>10 e ≤22
	Alta	>22

FONTE: Modificado de SMOLEN (2016).

LEGENDA: DAS28 (índice de atividade de doença), SDAI (índice simplificado de atividade de doença), CDAI (índice clínico de atividade de doença)

### 3.1.4 Epidemiologia da Artrite Reumatoide

Considerada a artropatia inflamatória crônica mais frequente, a AR apresenta taxas de prevalência e incidência muito variadas. Estima-se uma incidência em torno de 20 a 50 casos por 100.000 habitantes na América do Norte e no norte da Europa, já no sul da Europa essa taxa cai para 9-24 casos. A prevalência varia de 0,3% a 1,1% na América do Norte e Europa, enquanto estudos em alguns países em desenvolvimento apresentam taxas em torno de 0,1% a 0,5%. Essa menor prevalência pode estar subestimada, pois pode refletir a diferença na distribuição da idade e a não detecção de AR leve, decorrentes do acesso limitado aos cuidados médicos, nesses países em desenvolvimento. A taxa de mortalidade em pacientes

com AR é maior quando comparada com a população geral, e essa realidade não foi alterada nas últimas décadas. Estima-se uma redução de 3 a 10 anos na expectativa de vida, sendo as complicações cardiovasculares, pulmonares, hematológicas gastrointestinais e infecções, frequentemente associadas com a maior mortalidade desses pacientes. A AR é três vezes mais frequente em mulheres do que em homens, e esta predominância pode estar relacionada com os hormônios sexuais, na qual o estrogênio atua como estimulador do sistema imunológico. (TOBON; YOUINOU; SARAUX, 2010; AMAYA-AMAYA J, 2013).

### 3.1.5 Manejo clínico da Artrite Reumatoide

O manejo clínico da AR tem como objetivo final melhorar a qualidade de vida do paciente e minimizar o impacto social e econômico da progressão dessa doença. Assim a principal intervenção nesses pacientes é o tratamento farmacológico. As medidas não farmacológicas, geralmente estão indicadas como auxiliares no controle, minimização ou correção de possíveis debilidades ou deformidades. Entre as principais medidas não farmacológicas estão a educação do paciente e da sua família, orientação psicossocial, terapia ocupacional, exercícios, fisioterapia e procedimentos cirúrgicos.(BRASIL, 2015).

Em relação a terapêutica farmacológica na AR, esta sofreu mudanças dramáticas nos últimos anos. Antes a AR era considerada de caráter benigno e controlável, com bom prognóstico na maioria dos pacientes, nos quais o uso de fármacos era apenas para controle sintomático. Entretanto, estudos mostrando o impacto da progressão dessa doença na vida social e econômica do indivíduo e a alta taxa de morbidade e mortalidade desses pacientes mudou esse cenário, e a doença passou a ser vista como grave, de emergência médica.(PINCUS, 1994). Com essa nova visão sobre a doença, houve mudanças no manejo, considerando que quanto menor o tempo entre o desenvolvimento da doença e o início do uso da terapia farmacológica, melhor a resposta terapêutica e a evolução da doença com prevenção de danos estruturais irreversíveis e melhora na qualidade de vida dos pacientes (LARD *et al.*, 2001). Com isso o manejo clínico passou a ser baseado na busca pela obtenção da meta terapêutica (remissão ou baixa atividade da doença), com constantes mudanças nas estratégias de tratamento, para alcançá-la (conhecida

como abordagem *treat-to-target*). (SMOLEN *et al.*, 2010; SOLOMON *et al.*, 2014; SMOLEN *et al.*, 2016).

No tratamento da AR podem ser utilizados anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), glicocorticoides (GCs), imunossupressores e os MMCDs sintéticos e biológicos. Os AINEs são utilizados no controle dos sintomas até iniciarem os efeitos terapêuticos dos MMCDs sintéticos ou biológicos, bem como nos períodos em que há recidiva da doença. Entre os AINEs o ibuprofeno e o naproxeno os mais recomendados, na menor dose possível e pelo menor tempo necessário. Eles atuam inibindo a ciclooxigenase (COX) 1 e 2 prejudicando a transformação final do ácido araquidônico em prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos, envolvidos no processo inflamatório. Os glicocorticoides prednisona e prednisolona, são recomendados em baixas dosagens em associação com MMCDs, mostrando maior benefício na redução dos sintomas e regressão radiográfica do que quando utilizados em monoterapia. Medicamentos imunossupressores como a azatioprina, ciclosporina ou ciclofosfamida podem ser prescritos como adjuvantes no tratamento, mas estão mais restritos ao manejo das manifestações extra-articulares, em função de seus eventos adversos. (KUMAR; BANIK, 2013; BRASIL, 2015).

Os MMCDs são a classe de escolha no controle efetivo dos pacientes com AR. São medicamentos muito eficazes na redução do processo inflamatório e na prevenção e/ou regressão do dano articular e ósseo. Devem ser iniciados tão logo ocorra o diagnóstico, sendo que várias estratégias terapêuticas são recomendadas com o objetivo de alcançar a remissão ou pelo menos manter a doença em baixa atividade. A primeira estratégia terapêutica é iniciar o tratamento do paciente com um MMCD sintético convencional, como o metotrexato (MTX), leflunomida, sulfassalazina, hidroxicloroquina e cloroquina. (BRASIL, 2015; SINGH *et al.*, 2016; SMOLEN *et al.*, 2016).

O metotrexato é o MMCD sintético preferencial para iniciar o tratamento. Sendo um antagonista do folato, ele atua como antirreumático aumentando a adenosina extracelular (uma potente molécula anti-inflamatória), e também diminuindo a síntese de pirimidinas. Na contraindicação do metotrexato, a leflunomida, que reduz as pirimidinas e sinais de transdução ou a sulfassalazina, que inibe a cascata do ácido araquidônico e aumenta a produção de adenosina, podem ser alternativas como primeira opção terapêutica. Outra alternativa para pacientes que não podem utilizar metotrexato e não apresentam fatores de mau prognóstico são os

antimaláricos cloroquina ou hidroxicloroquina, que atuam diminuindo a circulação de imunocomplexos e têm efeito inibitório na produção de citocinas pro-inflamatórias. (FEELY; O'DELL, 2010).

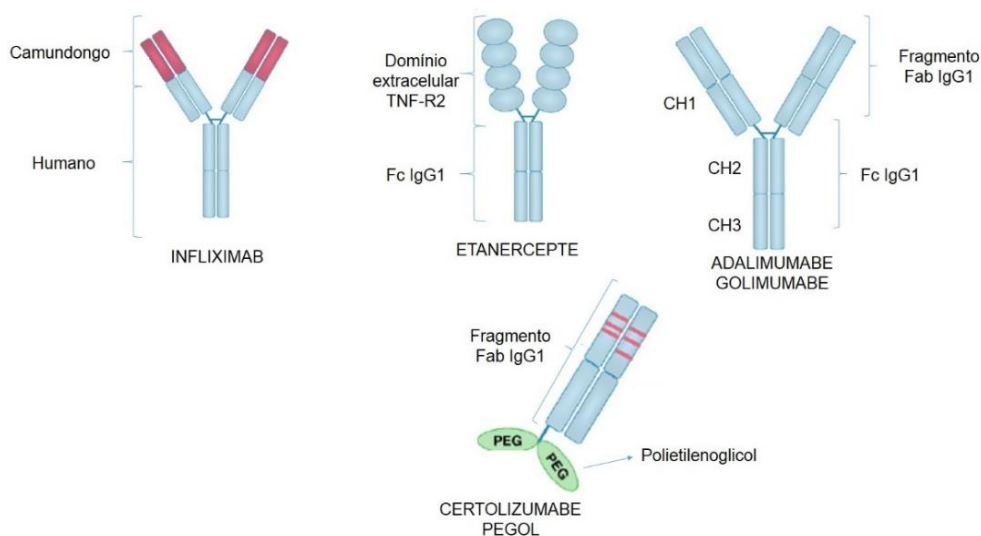
Os MMCDs sintéticos convencionais são preferencialmente prescritos em monoterapia. Entretanto quando o paciente apresenta moderada ou alta atividade da doença, mesmo após otimização do tratamento (doses plenas), é recomendado a troca por outro MMCD sintético convencional ou associá-los entre si, em dupla ou tripla terapia. (BRASIL, 2015).

Recentemente foi introduzido um novo medicamento nessa classe, o tofacitinibe que é um MMCD sintético direcionado a uma molécula alvo do processo inflamatório, a Janus Kinase (JAK), uma família de tirosinas quinases. Esse novo medicamento por enquanto só está recomendado pela diretriz ACR/2015 e como última estratégia terapêutica após falha aos MMCDs biológicos, por ser um medicamento muito novo e com poucas informações sobre sua segurança. (SINGH *et al.*, 2016).

Uma segunda estratégia terapêutica é recomendada quando o paciente continua apresentando moderada ou alta atividade da doença, mesmo após 3 a 6 meses de uso dos MMCDs sintéticos. Nessa situação pode ser prescrito preferencialmente, um medicamento da classe dos MMCDs biológicos inibidores do fator de necrose tumoral (anti-TNF). Esses medicamentos revolucionaram a abordagem terapêutica na AR, por tornarem a remissão da doença como uma meta alcançável. Esta classe é representada pelo adalimumab (ADA), certolizumabe pegol (CZP), etanercepte (ETN), infliximabe (IFX) e golimumabe (GLM). Esses medicamentos apresentam estruturas moleculares diferentes (FIGURA 3), mas todos atuam farmacologicamente inibindo o TNF, considerado como principal citocina na manutenção e progressão do processo inflamatório. O etanercepte consiste em uma proteína de fusão recombinante contendo duas porções iguais ao receptor de membrana do TNF da classe 2 p75 (TNF-R2) (p75) e uma porção igual a região Fc (domínios CH2 e CH3) da imunoglobulina IgG1, sendo composto, exclusivamente por aminoácidos humanos, e se liga tanto ao TNF $\alpha$  quanto ao TNF $\beta$ . (MORELAND *et al.*, 1997).

Já o infliximabe, adalimumabe, e golimumabe são anticorpos monoclonais seletivos contra o TNF $\alpha$ , tendo como vantagem reduzir a ocorrência de eventos não específicos. Enquanto adalimumabe e golimumabe são anticorpos totalmente

FIGURA 3 - ESTRUTURA MOLECULAR SIMPLIFICADA DOS ANTI-TNF



FONTE: Adaptado de TRACEY et al. (2008).

LEGENDA: inibidor de fator de necrose tumoral (anti-TNF), receptor do fator de necrose tumoral de classe 2 (TNF-R2)

humanizados, indistinguíveis do anticorpo IgG1 humano, o IFX é um anticorpo quimérico (com uma região constante do anticorpo IgG1 humano e uma região variável do anticorpo de camundongo). Isso faz com que esse fármaco possa estimular a produção de anticorpos contra infliximabe, podendo prejudicar sua eficácia. (WONG *et al.*, 2008).

O certolizumabe pegol consiste em um fragmento Fab do anticorpo monoclonal anti-TNF humanizado, sem a porção Fc. Ele também apresenta 2 cadeias de polietilenoglicol ligadas covalentemente ao fragmento Fab. (TRACEY *et al.*, 2008).

Além das diferenças estruturais, os anti-TNF apresentam vias de administração e tempo de meia vida diferentes. O infliximabe e uma forma recentemente aprovada do GLM, são utilizados por infusão intravenosa, enquanto que os outros anti-TNF são administrados por injeção subcutânea. O menor tempo de meia vida é do etanercepte (3-6 dias), para infliximabe é de aproximadamente 9 dias e adalimumabe, golimumabe e certolizumabe pegol apresentam o tempo de meia vida mais longo, em torno de 13-14 dias. Estudos também investigam outras ações dessas moléculas, que explicam as variações na eficácia para indicações diferentes, além da AR. (VIVAR; VAN VOLLENHOVEN, 2014; MITOMA *et al.*, 2016).

A associação dos anti-TNF com MMCDs sintéticos demonstra ser mais eficaz e segura do que quando prescritos em monoterapia, que só deve ocorrer em casos de contraindicação absoluta aos MMCDs sintéticos. Também não é recomendada a

associação entre biológicos, por não mostrarem ganho terapêutico, mas aumentarem a ocorrência de eventos adversos graves. A escolha entre os anti-TNF deve ser baseada no perfil de segurança ou contraindicação de cada medicamento. (MOTA *et al.*, 2012; BRASIL, 2015).

A terceira estratégia terapêutica é recomendada quando mesmo após 3 a 6 meses da introdução do MMCD biológico anti-TNF, o paciente ainda esteja com atividade da doença moderada ou alta. As orientações, nesse caso, são ou trocar por outro MMCD biológico anti-TNF, quando ocorre falha secundária (medicamento é efetivo inicialmente, mas depois a resposta terapêutica diminui, ocorrendo recidiva da doença), ou trocar por um MMCD biológico não anti-TNF quando ocorre falha primária (quando não há resposta terapêutica desde o início do tratamento). Entre os MMCDs biológicos não anti-TNF, estão inclusos o anakinra (ANA), abatacepte (ABT), rituximabe (RTX) e o tocilizumabe (TCZ).

O anakinra é um forma recombinante do antagonista do receptor de interleucina 1 (IL-1), de aplicação subcutânea diária. (MERTENS; SINGH, 2009). Mas uma pequena proporção de pacientes com AR apresentou boa resposta terapêutica a esse medicamento e, considerando que ele apresenta uma maior frequência de eventos adversos graves, seu uso tem sido limitado. (SMOLEN; ALETAHA; MCINNES, 2016).

O abatacepte é uma proteína de fusão totalmente humanizada, que compreende o domínio extracelular do linfócito T citotóxico associado a proteína 4 (CTLA-4) ligado a porção Fc do anticorpo IgG. Sua principal ação é se ligar à célula apresentadora de antígeno e inibir a co-estimulação da célula T, que não é efetivamente ativada. (VIVAR; VAN VOLLENHOVEN, 2014).

O tocilizumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado, contra o receptor de interleucina 6 (IL-6). Ele se liga tanto ao receptor de membrana quanto no receptor solúvel, inibindo a sinalização pro-inflamatória mediada por IL-6. Introduzido no tratamento da AR em 2010 para aplicação subcutânea, tem mostrada boa eficácia, sendo o único que mostrou superioridade como monoterapia quando comparado com os MMCDs sintéticos, mas necessita de mais estudos para estabelecer a segurança a longo prazo. (NAVARRO *et al.*, 2014).

O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico (camundongo/humano), dirigido contra o antígeno CD20+, que é um antígeno estável e expresso em células B mas não em células tronco ou do plasma. Ao ligar-se ao CD20, o RTX leva a



depleção de subpopulações de células B periféricas, através de mecanismos como citotoxicidade complemento dependente ou mediada por células e indução da apoptose. Ele foi originalmente aprovado para o tratamento de linfoma não Hodgkin e depois para o manejo da AR moderada a severa. (COHEN *et al.*, 2006; VIVAR; VAN VOLLENHOVEN, 2014).

Usar MMCD biológico não anti-TNF como primeira opção biológica é recomendado apenas quando há contraindicação absoluta aos anti-TNF. Nessa situação, a preferência é por tocilizumabe ou abatacepte e, na contraindicação destes, recomenda-se o rituximabe. Até o momento não existe uma quarta estratégia terapêutica, apenas recomendações de trocas entre os MMCDs biológicos. (BRASIL, 2015; SINGH *et al.*, 2016).

### 3.1.6 Perfil de segurança dos medicamentos aprovados na Artrite Reumatoide

Os medicamentos utilizados no manejo clínico da AR, em geral, são bem tolerados, mostrando uma relação risco/benefício favorável. Os analgésicos e AINEs geralmente estão associados a problemas gastrointestinais como dispepsia, úlceras pépticas, sangramentos, sendo também observado com frequência a ocorrência de zumbidos e em casos raros, eventos cardiovasculares como infarto do miocárdio e piora da insuficiência cardíaca congestiva. Já os glicocorticoides, além dos problemas gastrointestinais e eventos cardiovasculares, podem ocasionar osteoporose e fraturas, diabetes mellitus, infecções, cataratas e deficiência da resposta do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal. Em casos raros, há um maior risco entre a injeção intramuscular de glicocorticoide e a ocorrência de rupturas de tendão, osteonecrose e artrite séptica. (KUMAR; BANIK, 2013).

Os MMCDs sintéticos convencionais, como o metotrexato, apresentam boa tolerância a longo prazo, quando bem monitorados. Os eventos adversos mais relevantes são a hepatotoxicidade, pneumonites, mielossupressão, úlcera orais, alopecia e náusea. A leflunomida está associada com diarreia e hepatotoxicidade, e juntamente com o MTX são contraindicados para gestantes. A sulfassalazina está associada principalmente com exantema, náusea e leucopenia, enquanto que para hidroxicloroquina os principais eventos adversos são retinopatias e neuromiopatias. (FEELY; O'DELL, 2010).

A segurança dos medicamentos biológicos trazem maior preocupação quando comparados com as moléculas pequenas obtidas por síntese química, por apresentarem algumas características específicas. Essas moléculas biológicas são obtidas de fonte viva e apresentam alta complexidade tanto em sua estrutura molecular quanto em seu processo de obtenção, com difícil caracterização do produto final, geralmente composto por moléculas grandes ou misturas complexas de moléculas grandes. Pequenas mudanças ou diferenças no processo de produção podem alterar o perfil de segurança desses medicamentos. Frequentemente apresentam efeitos farmacológicos espécie-específico e pleiotropismo (efeitos múltiplos sobre mais de um tipo celular), limitando as informações de segurança obtidas na pré-comercialização e favorecendo a ocorrência de eventos adversos inesperados e raros. Estudos mostram que a maioria dos medicamentos biológicos, no momento da aprovação para comercialização, ainda apresentam muitas questões de segurança não disponíveis quando comparado com as moléculas pequenas obtidas por síntese química. (BRENNAN *et al.*, 2004; GIEZEN *et al.*, 2008; GIEZEN *et al.*, 2009).

Em relação aos MMCDs biológicos aprovados na AR, eles induzem a uma maior frequência de eventos adversos graves, quando comparado com os MMCDs sintéticos convencionais, particularmente em relação as infecções sérias.(SMOLEN; ALETAHA; MCINNES, 2016). Além das infecções, todos os MMCDs biológicos estão associados com maior risco de malignidades e reações no local de administração. Outras preocupações de segurança como insuficiência cardíaca congestiva, doença desmielinizante e hiperlipidemia estão associadas com alguns biológicos específicos. Várias questões de segurança em relação aos MMCDs biológicos precisam ser melhor esclarecidas, assim como a melhor caracterização de grupos de riscos. Ainda não é possível saber se existe diferenças no risco de infecções e malignidades entre os MMCDs biológicos, por exemplo. Nesse cenário, registros de pós-comercialização são uma fonte inestimável de informações de segurança, sendo necessário o monitoramento constante desses medicamentos possibilitando maior acúmulo de informações para ajudar a guiar o uso seguro e apropriado desses medicamentos (WOODRICK; RUDERMAN, 2011).

Recentemente foram desenvolvidos e aprovados biossimilares dos medicamentos infliximabe, etanercepte e adalimumabe, com o objetivo de reduzir os custos desses produtos e ampliar o acesso. São moléculas com alta similaridade ao

medicamento biológico de referência, mas não idênticas. Esses produtos ainda são vistos com precaução, principalmente considerando a complexidade das moléculas biológicas, na qual pequenas alterações podem refletir em diferenças no perfil de segurança. Existem poucos dados de segurança pós-comercialização desses produtos, necessitando de intenso monitoramento e avaliações de seu impacto no controle da AR. (EMA, 2016c; FDA, 2016a; GOEL; CHANCE, 2016; YOO *et al.*, 2016).

## 3.2 FARMACOVIGILÂNCIA

### 3.2.1 Importância e função da Farmacovigilância

De acordo com OMS (2002, p.7), a farmacovigilância é “a ciência e atividades relacionadas a detecção, avaliação, entendimento e prevenção de efeitos adversos ou qualquer outro possível problema relacionado ao medicamento.” Neste conceito também estão incluídos produtos derivados de plantas, de sangue, produtos biológicos, vacinas, derivados da medicina tradicional e complementar e produtos médicos. (WHO, 2002).

É uma ciência orientada para o fármaco, com foco principal na sua segurança e eficiência, atuando através da aplicação de metodologias de estudos epidemiológicos e do raciocínio da farmacologia clínica na identificação de possíveis RAMs, constituindo uma área da farmacoepidemiologia. O valor da aplicação desses estudos tem aumentado significativamente com as mudanças no paradigma da avaliação e do controle da segurança no uso dos medicamentos. Impulsionados, principalmente, pela evolução do mercado farmacêutico, com a introdução cada vez maior de produtos de uso prolongado para o tratamento de doenças crônicas, e pela atitude das agências regulatórias e indústrias, voltadas para uma avaliação contínua, que inicia no desenvolvimento e continua por toda a vida do produto no mercado. (BANAHAH, 2013).

A farmacovigilância é necessária considerando que os estudos realizados antes da comercialização de um medicamento indicam o perfil de segurança esperado, entretanto suas limitações não garantem esse perfil na pós-comercialização. Os principais estudos de pré-comercialização são divididos em estudos não clínicos e estudos clínicos. Nos primeiros, o indicativo de segurança do

medicamento ocorre através da análise de sua estrutura química e ação farmacológica e de testes toxicológicos em animais. Nos estudos clínicos ocorre uma exposição direta do paciente ao fármaco, sendo os ensaios clínicos randomizados, denominados estudos de fase III, os que apresentam melhor evidência científica da relação risco/benefício. Entretanto o desenho desses estudos pode não representar essa relação na população geral, pois neles, a população exposta ao medicamento é limitada e homogênea, por um curto período de tempo e de forma controlada. Quando o medicamento é liberado para comercialização, além de atingir um número bem maior de pacientes, esta população-alvo é mais heterogênea, principalmente por alguns grupos específicos, como gestantes, idosos, crianças e pacientes polimedicados e/ou com outras comorbidades, que normalmente são critérios de exclusão nos ensaios clínicos. O curto período de tempo desses estudos também é um fator limitante, de algumas semanas a alguns meses, o que possibilita geralmente a detecção de eventos adversos mais frequentes. (STROM; MELMON; MIETTINEN, 1985; HEIAT; GROSS; KRUMHOLZ, 2002; ZARIN; YOUNG; WEST, 2005).

As limitações dos estudos de pré-registros e a repercussão dos graves eventos de má-formação congênita associados ao uso da talidomida por gestantes na década de 60 (LENZ, 1966), contribuíram com a criação de um projeto internacional de monitoramento de medicamento da Organização Mundial da Saúde (OMS), hoje denominado Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da OMS, coordenado pelo *Uppsala Monitoring Centre* (UMC) em Uppsala, Suécia. Esse projeto deu início ao desenvolvimento da farmacovigilância, que logo se expandiu com a criação de vários centros de monitoramento por outros países. Esses centros reúnem informações de suspeita de reações adversas, desvios de qualidade dos medicamentos, erros de medicação, perda de eficácia, uso da medicação para indicações não aprovadas e para as quais não há comprovação científica (uso *off label*), casos de intoxicação, uso abusivo e interações, seja com medicamentos, outras substâncias químicas ou com alimentos. Esses dados norteiam as intervenções realizadas, principalmente no setor regulatório, como modificações das informações sobre o medicamento, limite ou adição de indicações terapêuticas, adição de contraindicações, redução ou aumento de doses recomendadas, mudança no status regulatório (venda livre, sob prescrição médica ou sob retenção de receita) e até mesmo a remoção de medicamentos do mercado. (OMS, 2005b).

Baseada no conceito de gerenciamento de risco, a farmacovigilância lida com as incertezas no ambiente do uso do medicamento no período pós-registro, com o objetivo de aumentar os benefícios e reduzir os riscos à saúde pública. Neste caso o conceito de risco é utilizado para identificar grupos populacionais suscetíveis a desenvolver danos. O foco principal é a detecção precoce de sinais de problemas de segurança relacionados ao uso de medicamentos sugeridos pelos eventos adversos, sendo que este sinal pode ser confirmado, fortalecido, minimizado ou descartado pela combinação de dados e experiências do uso do medicamento a nível nacional, podendo até ser mais bem qualificado com as experiências relatadas em outros países (ANVISA, 2008). Assim, centros de monitoramentos em todos os países são essenciais, pois diferenças no processo de produção do medicamento, na distribuição e uso, na tradição de um povo, na genética e hábitos alimentares, podem levar a ocorrências de eventos adversos específicos de uma região, que não impactam a saúde de populações de outros locais. O compartilhamento dessas informações pode auxiliar na percepção de eventos que ainda não tenham sido evidenciados em um país (OMS, 2005a) e seu acúmulo contribui com a detecção precoce de problemas de segurança, pois quanto maior a base de dados de eventos adversos, maior o seu poder em destacar um possível problema verdadeiro. (HAMMOND *et al.*, 2007).

A falta de comparabilidade no acúmulo dos dados de diversos sistemas de farmacovigilância de vários países (NOMURA *et al.*, 2015), e a falta de maior acessibilidade e disponibilidade das informações para o público tem prejudicado a detecção e prevenção precoce dos eventos adversos e, ainda após décadas do desenvolvimento dessa ciência, pacientes no mundo todo são afetados por eventos adversos preveníveis. Como resposta a esse cenário, esforços têm sido realizados no sentido de padronizar e harmonizar as ações nessa área, como a elaboração de guias de boas práticas em farmacovigilância e diretrizes para avaliação e garantia da segurança, qualidade e eficácia dos medicamentos pela *International Conference on Harmonisation* (ICH). (JEETU; ANUSHA, 2010; OMS, 2011).

### 3.2.2 Reação Adversa a Medicamento (RAM)

Pela definição da OMS, uma RAM é um dano não intencional causado pelo medicamento, quando utilizado em doses terapêuticas. Edwards e Aronson (2000), ampliaram esse conceito considerando como reações nocivas decorrentes do uso do

medicamento, que podem trazer riscos à segurança do paciente em uma futura administração, sendo necessário intervir através de medidas de prevenção, tratamento específico, ajustes de doses ou retirada do medicamento. Esse novo conceito prioriza as reações adversas que impactam a segurança do paciente e/ou a saúde pública, sendo referido como efeito adverso, e compreende todos os efeitos nocivos causado pelo uso do medicamento, incluindo erros de medicamento, overdose acidental, problemas de qualidade do medicamento e dos excipientes. Abrange também os efeitos tóxicos (decorrente de doses exageradas do medicamento) e efeitos colaterais nocivos (causado por mecanismos diferentes da ação farmacológica principal). Nem sempre um efeito colateral é nocivo, e nessa situação não é considerado um efeito adverso do medicamento. Em farmacovigilância o termo reação adversa e efeito adverso são considerados como o mesmo fenômeno, sendo intercambiáveis, e variando de acordo com o ponto de vista do que está sendo analisado. Quando analisa o medicamento, então este causa um efeito adverso, e quando analisa o paciente, ele sofre uma reação adversa. É importante distinguir do termo evento adverso, que corresponde a qualquer dano que o paciente sofra, no período em que está utilizando o medicamento, sem que necessariamente tenha sido causado pelo medicamento. (OMS, 1972; EDWARDS; ARONSON, 2000; ARONSON; FERNER, 2005; OMS, 2012).

Ao longo dos anos várias categorias foram propostas para classificar as RAMs. A mais utilizada foi a de Rawlins e Thompson, que propôs dividir em RAMs do tipo A, que geralmente são comuns, previsíveis, decorrentes da ação farmacológica normal ou exagerada do fármaco, e RAMs do tipo B, que são reações inesperadas, não relacionadas com a ação farmacológica conhecida do fármaco, não são dose dependente e geralmente são raras. Estas reações ficaram conhecidas como aumentadas (RAMs tipo A) ou bizarras (RAMs tipo B) para facilitar a memorização. Outras propostas foram feitas para tentar preencher as RAMs que não eram bem explicadas pela classificação anterior. Assim foram definidos categorias relacionadas com o tempo, como a RAMs do tipo C (reações que ocorrem com o uso contínuo, a longo prazo) e RAMs do tipo D (que ocorre tardiamente). Mais tarde dentre as RAMs do tipo C, foi separado aquelas que ocorrem após a retirada do fármaco utilizado por longo período (RAMs do tipo E). Também foram propostas classificações para as RAMs decorrentes de falha da ação farmacológica (RAMs do tipo F) e de danos genéticos ou no genoma (RAMs do tipo G). (ARONSON; FERNER, 2005).

Em 2003, foi proposta a classificação que considerava a dose, o tempo e a suscetibilidade definida como DoTS, não estando restrita somente às propriedades farmacológicas do medicamento e ao tempo de utilização. Esta última proposta foi complementada pela classificação Eidos em 2010, que considera os mecanismos biológicos envolvidos nos efeitos adversos, como as características das espécies químicas extrínseca (E), intrínseca(I), distribuição do fármaco (D), desfecho (O) e seqüela (S). (ARONSON; FERNER, 2003; FERNER; ARONSON, 2010).

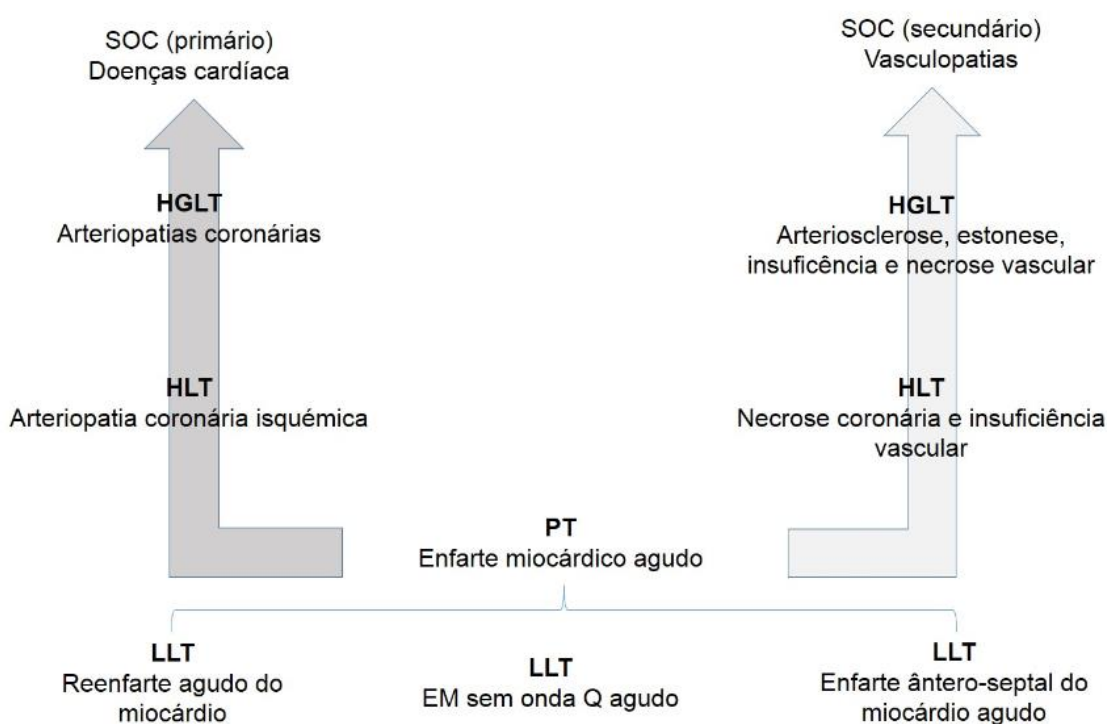
Entre as diversas classificações, as situações que requerem estudos farmacoepidemiológicos com maior frequência são as relacionadas com RAMs do tipo A, B e C. Diferente dos estudos de eficácia do medicamento, que tem no ensaio clínico randomizado o melhor nível de evidência, no monitoramento dos efeitos adversos, o tipo de estudo mais adequado para detectá-los, depende do tipo das RAMs. Para detecção de reações do tipo A, que são previsíveis e comuns, o melhor tipo de estudo são os ensaios clínicos randomizados, já as RAMs do tipo B, que são raras e imprevisíveis, são detectadas preferencialmente através de estudos de sistema de notificações espontâneas, e em relação as RAMs do tipo C, são necessários estudos pré e pós-comercialização para detectá-los, pois ocorrem muitas vezes depois de um longo tempo após o uso do medicamento (uso crônico) e também podem ocorrer naturalmente na população, sendo mais difícil relacionar o efeito adverso com uso do medicamento. (LAPEYRE-MESTRE *et al.*, 2013).

Uma farmacovigilância eficiente depende de uma boa comunicação entre os órgão envolvidos no monitoramento da segurança dos medicamentos, sendo necessário uma linguagem padronizada que possibilite o acumulo de informações e o rastreamento da ocorrência de RAMs. Com isso, verificou-se a necessidade de utilizar dicionários que padronize os termos usados para definir uma reação adversa e vários dicionários foram elaborados. Na Europa a maioria das organizações utilizavam uma combinação entre a Terminologia de Reações Adversas - OMS (WHO-ART) e a Nona Revisão da Classificação Internacional de Doenças (ICD-9). Nos Estados Unidos da América (EUA), a terminologia era baseada nos símbolos codificadores do *Food and Drug Administration* (FDA) para um Léxico de Termos de Reações Adversas (COSTART®), juntamente com a Modificação Clínica da ICD-9 (ICD-9-CM ©). No Japão, desenvolveram uma terminologia própria, a Terminologia Japonesa de Reações Adversas (J-ART) e o Sistema de Informação Médica (MEDIS) e, outras

organizações criaram adaptações dessas terminologias para atender a sua demanda (ICH, 2016).

Entretanto, nos últimos anos, foi desenvolvido o Dicionário Médico para Atividades Regulamentares (MedDRA), elaborado sob a orientação do ICH, sendo a primeira terminologia médica aceita internacionalmente para fins regulamentares biofarmacêuticos, inclusive pela Europa, EUA e Japão. Como mostrado no exemplo da FIGURA 4, no MedDRA® a reação é definida pelo termo mais baixo (LLT), o termo mais específico para definir um efeito adverso. Os LLTs sinônimos são agrupados no termo preferido (PT), que estão subordinados em níveis hierárquicos, relacionados por anatomia, patologia, fisiologia, etiologia ou função, ao termo de nível alto (HLT), que estão subordinados ao grupo de nível alto (HGLT) que, por fim, estão subordinados ao Grupo Sistemático (SOC), sendo este último, o nível mais alto da hierarquia, com o conceito mais amplo, classificado de acordo com a etiologia, local de manifestações ou propósito. Em alguns casos a hierarquia é multiaxial, pois um mesmo PT pode ser agrupado em mais de um SOC. (POLUZZI *et al.*, 2012; ICH, 2016).

FIGURA 4 - EXEMPLO DA ESTRUTURA MULTIAXIAL DO MEDDRA



FONTE: Modificado de POLUZZI, et al (2012)

LEGENDA: MedDRA (Dicionário Médico para Atividades Regulamentares)



### 3.2.3 Fontes de informação em farmacovigilância

As informações sobre problemas de segurança dos medicamentos, podem ser comunicadas ao centro de farmacovigilância, por meio de formulários de notificações, relatos ou série de caso (Vigilância Passiva) ou pode ser realizado uma busca ativa dessas informações, através de análises de registros médicos, hospitais sentinelas, solicitação de ensaios clínicos, estudos de coortes e caso-controle (Vigilância Ativa). As informações obtidas através do estudo de sistemas de notificações espontâneas e de registros médicos ou de bancos de reclamações, possibilitam descrever os eventos nocivos (estudos descritivos) e são importantes por gerar hipóteses de possíveis efeitos adversos. Os estudos analíticos como os ensaios clínicos, as coortes e caso-controle, possibilitam testar essas hipóteses verificando um possível relacionamento entre o evento e o uso do medicamento, bem como determinando a magnitude dessa relação.(HARMARK; VAN GROOTHEEST, 2008).

#### 3.2.3.1 Sistema de Notificação espontânea

Um sistema de notificação espontânea, consiste em registros sistemáticos das notificações realizadas para um centro de farmacovigilância, sendo a principal fonte de informação sobre segurança de medicamentos no cenário pós-comercialização. Foram as primeiras formas de vigilância no mundo, sendo os primeiros sistemas instalados de forma independente pela OMS, pelo FDA nos EUA e pela Agência Reguladora de Medicamentos e produtos de Saúde do Reino Unido (MHRA), seguido por vários outros países. Alguns dos maiores bancos de dados de notificações espontâneas disponíveis são o *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS), a *Eudravigilance* e o *VigiBase* da OMS. (COLOMA *et al.*, 2013).

Uma notificação espontânea consiste em uma comunicação de um evento médico adverso, suspeito de ter sido induzido por um medicamento, geralmente realizada de forma voluntária, por pacientes, profissionais de saúde ou indústrias farmacêuticas. Apesar de cada país apresentar diferentes formulários para a coleta de informações sobre eventos adversos, alguns dados são essenciais para uma boa avaliação, tais como, informações sobre o paciente, descrição do evento adverso, informações sobre os medicamentos suspeitos e identificação do notificador. Qualquer suspeita de evento adverso pode ser notificada, entretanto a OMS faz

algumas recomendações do que seria importante relatar. Para medicamentos novos (considerados até 5 anos após aprovação, em alguns países) a recomendação é notificar tanto eventos graves como não graves, relacionados ao uso do medicamento e, para aqueles com maior tempo de comercialização, é recomendado notificar todas as suspeitas de eventos adversos graves e/ou inesperados. Também é importante notificar todas as reações que apresentam um aumento na frequência ou nas quais há suspeita de interações (OMS, 2005b). Os eventos adversos graves são aqueles que levam a morte; ou trazem risco iminente à vida; ou que causam incapacidade permanente ou requerem intervenções para sua prevenção; ou que requerem ou prolonguem a hospitalização; ou aqueles que causam anomalias congênitas. (OMS, 2011).

As limitações dos sistemas de notificações são justamente devido às características desse tipo de relato. Por serem comunicações voluntárias, a extensão real do dano pode ser sub ou superestimada. A alta taxa de subnotificação pode subestimar a ocorrência de uma reação adversa atrasando sua detecção e consequentemente a ação preventiva ou minimizadora (FLETCHER, 1991; HAZELL; SHAKIR, 2006). No entanto, seu impacto na saúde pública ainda é controverso, pois a subnotificação também pode contribuir para o destaque de eventos realmente graves, já que a taxa de subnotificação é maior em relação aos eventos de menor gravidade. Além disso normalmente a taxa de subnotificação é semelhante para todas as drogas, principalmente as similares ou com mesma indicação terapêutica. (PIERFITTE *et al.*, 1999). Assim, a subnotificação teria pouca influência na detecção de novas RAMs, principalmente quando obtidos por técnicas de desproporcionalidade de notificações. (VAN DER HEIJDEN *et al.*, 2002).

Outras limitações também podem afetar a interpretação dos dados obtidos por meio de notificações espontâneas. A qualidade variável da comunicação pode ser afetada pela omissão de informações, a depender do conhecimento do notificador sobre o evento, sendo que muitas vezes a falta de dados impede uma análise de associação mais fidedigna. O viés de notificação é outra limitação importante, na qual o número de relatos de uma determinada suspeita de RAM aumenta em um determinado período. Esse aumento pode ser influenciado pela atenção da mídia, por ação regulatória como publicação de alertas de segurança ou pelo efeito Weber, no qual os eventos relacionados a uma fármaco são mais notificados nos primeiros anos de comercialização, quando estes são considerados medicamentos novos. Essas

limitações podem afetar a detecção de RAMs. (SIMON, 2002; HARTNELL; WILSON, 2004).

Mesmo com as limitações, os estudos de sistemas de notificações espontâneas têm sido amplamente utilizados e considerados como as melhores fontes para detectar reações adversas graves e/ou inesperadas. Sua relevância se dá pela possibilidade de abranger toda a população e todos os medicamentos aprovados por todo o seu tempo de vida no mercado, como pelo baixo custo e facilidade de instalação. Além disso tem provado seu valor ao dar suporte a diversas ações regulatórias referentes às reavaliações da relação risco/benefício de vários medicamentos (ALVES; MACEDO; MARQUES, 2013).

### 3.2.3.2 Monitoramento intensivo

Apesar do estudo das notificações espontâneas ainda predominarem como fonte de informações, são necessários o uso de métodos de vigilância ativa, na pós-comercialização, para minimizar as limitações das notificações e para aumentar a abrangência e o entendimento da segurança dos medicamentos. Esse processo de vigilância ativa compreende a coleta de informações de suspeitas de reações adversas de forma sistemática e regular através da cooperação entre diversos sistemas relacionados com os cuidados em saúde. Essas informações podem ser provenientes de registros de pacientes ou de bases de dados de registros médicos. (HARMARK; VAN GROOTHEEST, 2008).

Os registros de pacientes fornecem dados de grupos com mesma exposição ou condição clínica, que são obtidos ao longo dos anos permitindo obter uma variedade de informações e o impacto de diferentes tratamentos, com o objetivo de melhorar o conhecimento da segurança dos medicamentos, principalmente no uso prolongado. As bases de dados de registros médicos, por sua vez, podem fornecer informações detalhadas de diagnósticos, tratamentos e seus desfechos, por meio de revisões do prontuário ou vinculando informações de grandes bases de dados. Essa vinculação ocorre utilizando informações de exposição e desfechos, por exemplo, que se encontram em bases diferentes mas tem identificação do paciente por um código único. Como exemplo pode ser citado o sistema MEMO (Medicines Monitoring Unit) do Reino Unido que cruza informações de cuidados primários com dados hospitalares,

e o sistema PHARMO, vinculando informações entre as farmácias comunitárias e hospitais. (WISE *et al.*, 2009).

Outra forma de utilizar dados de registros médicos é identificando pacientes e médicos através de sistemas de prescrição eletrônica ou banco de dados de seguros de saúde, para obtenção de informações que gerem hipóteses de eventos adversos, como o sistema PEM (Prescription Event Monitoring), utilizados no Reino Unido, Nova Zelândia e Japão. Os registros eletrônicos de saúde têm sido considerados valiosos recursos em farmacovigilância, que devem ser utilizados de forma complementar as outras fontes e auxiliam na validação de RAMs previamente relatadas e na detecção de novas RAMs. (COLOMA *et al.*, 2013; LIU *et al.*, 2013).

Análise de banco de reclamações em serviços de saúde também tem mostrado ser uma importante fonte de informações. Diferente dos sistemas de notificações espontâneas, os bancos de dados descritos acima não tem como objetivo final fornecer informações sobre efeitos adversos dos medicamentos, e isso precisa ser levado em consideração nas análises desses dados. (POLUZZI *et al.*, 2012).

### 3.2.3.3 Estudos analíticos

Os estudos analíticos são estudos de comparação entre dois grupos e podem ser experimentais, nos quais o pesquisador intervêm na alocação dos grupos (como ensaios clínicos randomizado e ensaios clínicos abertos) ou observacionais onde o pesquisador apenas observa e classifica o status de exposição (estudos de coorte, caso-controle, transversais). Os ensaios clínicos randomizados já foram discutidos anteriormente e normalmente não são utilizados para detecção de eventos adversos raros ou de longa latência. Já os ensaios clínicos abertos ou de longo prazo são bem utilizados e trazem a vantagem de apresentar maior nível de evidência em relação aos estudos não randomizados. Embora útil, sua metodologia é complexa e a análise dos estudos pode variar significativamente sendo sua falta de consistência uma limitação aos benefícios (BUCH *et al.*, 2011).

Dentre os estudos observacionais os estudos de coorte são os que fornecem melhor nível de evidência e podem ser resumidos como a comparação entre dois grupos expostos e não expostos que são acompanhados ao longo do tempo para análises dos desfechos (evento adverso). Esses estudos podem possibilitar o cálculo da taxa de incidência dos eventos adversos e também permitem examinar questões

de segurança em populações especiais. Entretanto esses estudos têm um custo alto e muitas vezes é difícil acompanhar um número de pacientes suficientes para detectar eventos adversos raros. Os estudos de caso-controle são desenhados para comparar grupos com desfechos diferentes e buscar prováveis exposições. Nesse caso eles são úteis para investigar quando existe uma associação entre um medicamento e uma reação adversa rara bem como para identificar fatores de risco, mas dependem da recuperação de dados de qualidade que pode ser variável (DIAS, 2008).

#### 3.2.4 Sinal de segurança em sistema de notificação espontânea

As análises desenvolvidas para detectar precocemente possíveis eventos adversos em banco de dados tem como foco principal os dados de sistemas de notificação espontâneas, mas também podem ser aplicadas em outros bancos, como de registros médicos e de reclamações. (SULING; PIGEOT, 2012).

O principal objetivo de estudos de sistemas de notificações espontâneas é a obtenção de um sinal de segurança. De acordo com a OMS um sinal é uma suspeita de evento adverso notificado, com alta probabilidade de que o medicamento esteja causando esse efeito, e na qual essa associação ainda não é conhecida ou não está bem documentada, geralmente sendo necessário mais de uma notificação para gerar um sinal. (WHO, 2002). Uma definição mais abrangente foi proposta por Hauben e Aronson (2009, p. 90), e define como sinal de suspeita de causalidade:

Informação que surge de uma ou várias fontes (incluindo observações e experimentos), que sugere uma nova associação potencialmente causal, ou um novo aspecto de uma associação conhecida, entre uma intervenção e um evento ou conjunto de eventos relacionados, adverso ou benéfico, que pode comandar atenção regulatória, social ou clínica, e é considerada probabilidade suficiente para justificar ações de verificação e, quando necessário, ações corretivas. (HAUBEN; ARONSON, 2009).

Três grandes fases são observadas no curso de eventos que levam à descoberta de uma reação adversa desconhecida: o período latente na qual surge a primeira suspeita (geração do sinal); seguido de um súbito acúmulo de dados (fortalecimento do sinal) e, uma fase geralmente mais lenta, na qual a relação entre a suspeita de reação adversa e o medicamento é confirmado, explicado e quantificado (seguimento do sinal). Esta última fase pode levar anos e muitas informações de segurança descritas nas bulas e em livros podem estar nessa fase ainda. Para

farmacovigilância o crucial é a geração e o fortalecimento do sinal, que já possibilita tomada de ações no sentido de prevenir ou minimizar potenciais danos.(MEYBOOM *et al.*, 1997).

A geração de sinais pode ser realizada utilizando o método tradicional no qual o sinal é detectado pela avaliação individual dos casos suspeitos, por especialistas que analisam a qualidade dos dados dessas notificações, a relevância da notificação (se é medicamento novo, se a reação é desconhecida, se é grave), e possível causalidade entre o medicamento e o evento adverso suspeito. Esse é considerado por muitos, como o padrão ouro na detecção de sinais, com maior possibilidade de ser verdadeiro. Entretanto a falta de padronização, a baixa reprodutibilidade e as divergências inter e intra-avaliadores, juntamente com o grande volume e complexidade dos dados presente nos sistemas de notificações atuais, têm limitado o uso exclusivo dessa análise. (THEOPHILE *et al.*, 2010).

Várias abordagens foram desenvolvidas para avaliar a causalidade entre um medicamento e a reação adversa suspeita. Essas abordagens consideram principalmente a relação temporal entre administração do medicamento e o aparecimento da reação (primeiro utiliza o medicamento e depois ocorre a reação), a plausibilidade médica e/ou farmacológica e a probabilidade ou exclusão de outras causas para a ocorrência do dano (agravamento da doença de base, comorbidades, medicamentos concomitantes). A suspensão da reação após a retirada do medicamento, ou o reaparecimento da mesma, quando uma segunda exposição, também são relevantes no estabelecimento da relação causal. O algoritmo de Naranjo *et al* (1981) é bem difundido na literatura e utiliza critérios detalhados atribuindo valores a cada resposta, a somatória dos valores obtidos indicam a força da causalidade. (NARANJO *et al.*, 1981). A OMS utiliza os critérios adotados pelo Programa de Monitorização de Medicamentos (QUADRO 3) que também são bem utilizados, fáceis de usar e aceitos internacionalmente. Nele são definidos seis categorias de causalidade (OMS, 2005b).

Quando há um grande volume de notificações espontâneas em um centro de farmacovigilância, é difícil analisar caso por caso, então nessas situações são utilizados métodos quantitativos que foram desenvolvidos para facilitar e agilizar o processo de detecção de sinais nessas grandes bases de dados. Como esses métodos não possibilitam o cálculo da taxa de risco relativo (RR) pela falta de dados

de exposição, a taxa é estimada através de cálculo da proporção entre as notificações referentes a uma combinação evento-medicação específico (inesperado) e as

QUADRO 3 - CATEGORIAS DE CAUSALIDADE ADOTADAS PELA OMS

continua

Categoria de causalidade	Critérios
Definida	Evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que ocorre em espaço de tempo plausível em relação à administração do medicamento e que não pode ser explicado por doença de base ou por outros medicamentos ou mesmo substâncias químicas. A resposta da suspensão do uso do medicamento ( <i>dechallenge</i> ) deve ser clinicamente plausível. O evento deve ser farmacológica ou fenomenologicamente definitivo, usando-se um procedimento de reintrodução ( <i>rechallenge</i> ) satisfatória, se necessário.
Provável	Evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que se apresenta em período de tempo razoável de administração do medicamento, improvável de ser atribuído a uma doença concomitante ou outros medicamentos ou substâncias químicas, e que apresenta uma resposta clinicamente razoável à suspensão do uso do medicamento ( <i>dechallenge</i> ). Informações sobre a reintrodução ( <i>rechallenge</i> ) não são necessárias para completar esta definição.
Possível	Evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que se apresenta em período de tempo razoável de administração do medicamento, mas que também pode ser explicado por doença concomitante ou outros medicamentos ou substâncias químicas. Informações sobre a suspensão do uso do medicamento ( <i>dechallenge</i> ) podem estar ausentes ou obscuras.
Improvável	Evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que apresenta relação temporal com a administração do medicamento que torna uma relação causal improvável e em que outros medicamentos, substâncias químicas ou doenças subjacentes propiciam explicações plausíveis.

QUADRO 3 - CATEGORIAS DE CAUSALIDADE ADOTADAS PELA OMS

Categoria de causalidade	Critérios
Condicional/Não Classificada	Evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, notificado como sendo uma reação adversa, sobre o qual são necessários mais dados para avaliação adequada ou quando os dados adicionais estão sendo analisados.
Não acessível/ Não Classificável	Notificação que sugere uma reação adversa que não pode ser avaliada porque as informações são insuficientes ou contraditórias e que não pode ser completada ou verificada

FONTE: Adaptado de OMS (2005).

notificações com esse mesmo evento associado a outras drogas registradas no banco de dados (esperado). (BATE; EVANS, 2009).

Essa desproporcionalidade entre as notificações de um sistema, não indicam causalidade, mas destacam através da exploração dos dados, o par medicamento-evento com maior probabilidade de associação verdadeira. Assim é possível priorizar os recursos para avaliações mais prováveis e /ou de maior complexidade, além de evitar que sinais importantes passem despercebidos. Esses métodos devem ser utilizados de forma complementar à técnica tradicional, que vai realizar uma análise detalhada da validade do sinal obtido (HAUBEN; NOREN, 2010).

Os métodos quantitativos iniciais, utilizam dados de vendas ou prescrições médicas para tentar estimar o número de pacientes expostos, em seus cálculos (NORWOOD; SAMPSON, 1988), mas a dificuldade em saber o número exato de expostos, limita os resultados obtidos. Assim novos métodos têm sido baseados exclusivamente nos dados dos sistemas de notificações, utilizando métodos frequentistas como a Taxa Proporcional de Notificação (PRR) e a Razão de Chance de Notificação (ROR) e, técnicas mais avançadas bayesianas como o Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN) ou o Multi-item Gamma-Poisson Shrinker (MGPS). Esses métodos determinam a desproporcionalidade entre as notificações, quantificando o inesperado. O cálculo consiste em comparar a proporção de notificações para um par medicamento-reação adversa de interesse (observado), com a proporção de notificações dessa mesma reação tendo outros medicamentos como suspeitos (esperado) no banco de dados analisados. Quando o



resultado dessa comparação for maior que 1, indica o inesperado, sendo considerado um possível sinal de segurança. (BATE; EVANS, 2009).

O PRR e o ROR são medidas de desproporcionalidade mais simples e de fácil interpretação. O PRR é calculado considerando o sistema de notificação espontânea como um estudo de coorte e o risco de um medicamento desenvolver a reação adversa é calculado comparando a proporção dos que desenvolveram reação entre os expostos e não expostos. O cálculo de ROR leva em consideração o desfecho (desenvolvimento do evento adverso), utilizando então a metodologia do estudo de caso-controle, e o risco é calculado comparando a proporção entre quem apresentou o evento adverso e quem não apresentou, usando o medicamento em investigação, sendo considerado um cálculo mais próximo do RR (ROTHMAN; LANES; SACKS, 2004). Esses métodos são considerados valiosos na detecção precoce de sinais (HOCHBERG; HAUBEN, 2009), utilizados em grandes bancos de dados, como o PRR na Eudravigilância (COLOMA *et al.*, 2013) e o ROR pelo Centro de Farmacovigilância Lareb, na Holanda (VAN PUIJENBROEK; DIEMONT; VAN GROOTHEEST, 2003). Na prática, ambos são considerados com igual eficiência em destacar sinais de segurança relevantes. (WALLER *et al.*, 2004).

Os métodos BCPNN adotado pela OMS (BATE *et al.*, 1998; BATE *et al.*, 2002) e o MGPS utilizado pelo FDA no FAERS (DUMOUCHEL, 1999; SZARFMAN; MACHADO; O'NEILL, 2002; HAUBEN, 2004; HOCHBERG, 2007), também utilizam a desproporcionalidade entre as notificações para determinar um sinal. Entretanto são métodos mais sofisticados que tem como base o uso de estatística bayesiana para analisar múltiplas comparações independentes entre os dados. A principal diferença entre os dois é o peso que determinam para cada exploração na relação entre o esperado e o observado (GOULD, 2003). Entre as vantagens desses métodos está a redução dos sinais falso-positivos, sua estratificação com base em vários fatores de confundimento, como idade, sexo, ano, principalmente quando o número de combinações evento-medicamento são baixas, e também permitem avaliar tendências temporais e interações medicamentosas. (SZARFMAN; TONNING; DORAISWAMY, 2004; COLOMA *et al.*, 2013).

A escolha do método a ser utilizado na detecção de possíveis sinais de segurança de um medicamento, pode ser baseada na facilidade da execução, implantação e interpretação, desde que respeitados os critérios para definição de um sinal, considerando as limitações de cada método. Nesse caso todos apresentam a

mesma performance em termos de sensibilidade, precisão e tempo de detecção (VAN DER HEIJDEN *et al.*, 2002; HOCHBERG; HAUBEN, 2009; CANDORE *et al.*, 2015).

Apesar da detecção de sinais por métodos de desproporcionalidade ser utilizada a algumas décadas, poucas informações estão disponíveis sobre como priorizar os sinais, na qual cada centro de farmacovigilância desenvolve sua própria ferramenta (SEABROKE; WISE; WALLER, 2013; ROLFES *et al.*, 2016). Como parte de um processo de priorização e validação dos sinais, grupos de trabalho em farmacovigilância da EMA, tem desenvolvido a uma lista de eventos médicos importantes (IME), que reúnem eventos adversos relacionados com desfechos graves de maior relevância na saúde pública. Os eventos adversos dessa lista são classificados no nível PT de acordo com o MedDRA® e publicados juntamente com versões atualizadas desse dicionário. Nesta lista também estão contemplados alguns eventos adversos que são inerentemente graves, com alta probabilidade de desfechos fatais e que geralmente estão relacionados com o uso de medicamento, denominados eventos médicos designados (DME). A lista DME é publicada no website da EMA e frequentemente atualizada, com o principal propósito de auxiliar no constante monitoramento desses eventos, evitando que passem despercebidos no processo de análises de sinais de segurança (EMA, 2016b; d)

Existem vários debates na literatura no sentido de melhorar a acurácia da detecção de sinais, aumentando a sensibilidade e a especificidade das abordagens. Estratégias como o cálculo de desproporcionalidade intraclasse (considerando apenas as notificações de medicamentos da mesma classe farmacológica), remoção de associações evento/medicamento já bem conhecidos, remoção de eventos não sérios, estão sendo explorados no sentido de avaliar o impacto nos resultados de detecção de sinais. (POLUZZI *et al.*, 2012). Um guia de boas práticas de detecção de sinais foi publicado, com uma revisão das principais questões que trazem dúvidas em relação à melhor abordagem na detecção de sinais de segurança, trazendo recomendações e várias sugestões de mais estudos para entender melhor o impacto das diferentes abordagens. (WISNIEWSKI *et al.*, 2016).

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 DEFINIÇÃO DO ESTUDO E DA AMOSTRA

Este foi um estudo observacional, retrospectivo e descritivo no qual foram coletadas informações de notificações espontâneas de suspeita de RAMs relacionadas com os MMCDs biológicos aprovados para o tratamento da artrite reumatoide.

Os nomes genéricos, comerciais e siglas, dos MMCDs biológicos, foram identificados (QUADRO 4), através de pesquisa em websites do Clinical Trials (CLINICALTRIALS.GOV, 2016); dicionário de medicamentos nDrugs.com (GENERICDRUGS, 2016); banco de dados DrugBank (DRUGBANK, 2016); agências regulatórias (EMA, 2015; FDA, 2016b) e nos protocolos clínicos de tratamento da AR. (BRASIL, 2015; SINGH *et al.*, 2016; SMOLEN *et al.*, 2016).

QUADRO 4 - NOME GENÉRICO, COMERCIAL E SIGLAS DOS MMCDs BIOLÓGICOS APROVADOS NO TRATAMENTO DA AR

Nome genérico	Nome comercial	Siglas
ABATACEPTE (ABT)	Orencia, Ohrencia, Orenica	BMS 188667, LEA 029Y)
ADALIMUMABE (ADA)	Humira, Trudexa	D2E7
ANAKINRA (ANA)	Kineret, Antril	rIL-1ra, rIL1RN
CERTOLIZUMABE PEGOL (CZP)	Cimzia, Cimizia	CDP 870
ETANERCEPTE (ETN)	Enbrel, Enbrol, Etanar, Yisaipu	TNFR Fc
GOLIMUMABE (GLM)	Simponi	
INFLIXIMABE (IFX)	Remicade, Inflectra, Remsima, Avakine, Flammegis, Revellex	
RITUXIMABE (RTX)	Rituxan, Mabthera, Ikgdar, Reditux, Ristova	IDEC-C2B8, BI 695500, PF-05280586, IDEC-102, RTXM83 anti-CD20, GP2013
TOCILIZUMABE (TCZ)	Actemra, RoActemra, Aktempa, Actembra, Acterma, Atlizumab	

FONTE: O autor (2015)

## 4.2 COLETA DE DADOS

As informações foram coletadas do banco de dados FAERS, que armazena as notificações realizadas através do sistema eletrônico MedWatch mantido pelo FDA, disponibilizadas trimestralmente no website. É considerado o segundo maior sistema de notificações espontâneas do mundo e de acesso público. (COLOMA *et al.*, 2013).

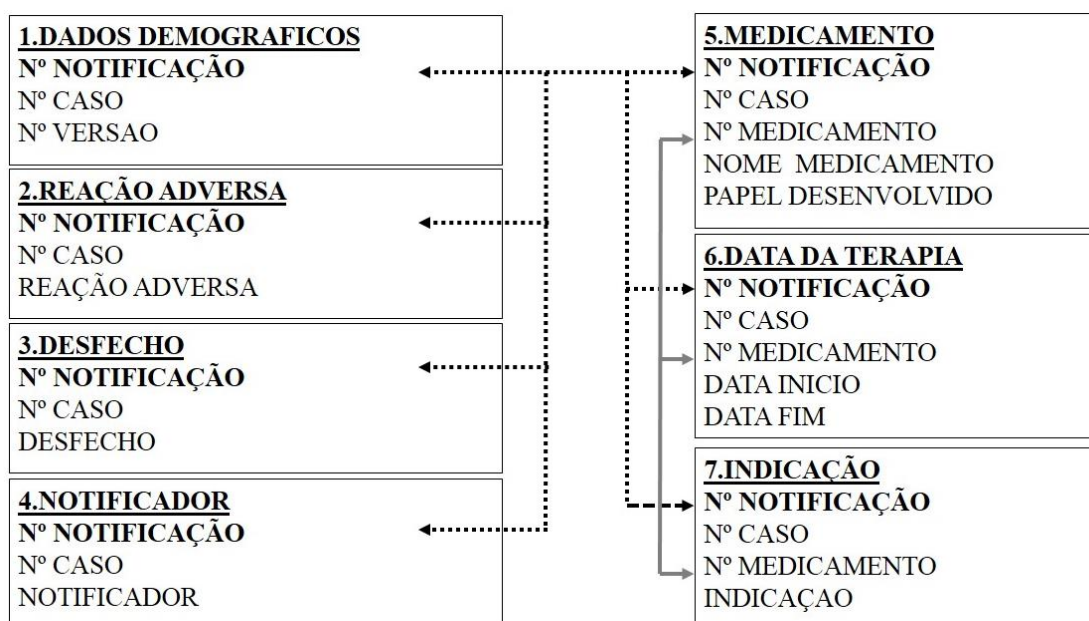
A estrutura dos arquivos obedece ao disposto no documento ICH E2B (uma recomendação do ICH para registro de notificações espontâneas). (ICH, 2001; FDA, 2015a). Os relatos de reações adversas e erros de medicamentos são realizados de forma voluntária por profissionais de saúde e/ou consumidores, sendo obrigatórios para as indústrias farmacêuticas. Compreendem os eventos ocorridos nos EUA e eventos graves ocorridos em outros países, sejam eles observados em ensaios clínicos, estudos observacionais ou na rotina dos consumidores. (FDA, 2015c).

As informações das notificações estão divididas em 7 tabelas separadas: informações administrativas e demográficas do paciente (DEMO); medicamentos associados com o evento (DRUG); datas iniciais e/ou finais da utilização dos medicamentos suspeitos (THER); reações adversas descritas por termo preferido (PT) de acordo com o MedDRA® (REAC); indicações e/ou diagnóstico descritos por termo preferido (PT) de acordo com o MedDRA® (INDI); desfechos dos eventos (OUTC) e fontes da notificação (RPSR). (FDA, 2015b).

Todas essas tabelas podem ser relacionadas por um campo que identifica de forma exclusiva uma notificação (campo ISR ou PRIMARYID). Neste banco de dados, uma notificação consiste no relato de um caso (campo CASE ou CASEID) no qual um paciente sofre um agravo de saúde associado ao uso de medicamento podendo ter várias notificações para um mesmo caso (notificação inicial e notificações de seguimento). Uma notificação tem apenas um paciente que sofreu o dano, mas pode ter vários medicamentos envolvidos, sendo estes, classificados de acordo com o papel exercido no desenvolvimento do agravo (campo ROLE\_COD), podendo ser um suspeito primário (SP), secundário (SS), de uso concomitante(C) ou Interação(I). Cada medicamento suspeito pode ter mais de uma indicação para o qual foi utilizado e também podem ter várias datas de início e final de uso. Cada notificação pode ter várias reações adversas relatadas, assim como desfechos e fontes de notificação. Nesta pesquisa, foi considerado como uma RAM, cada combinação medicamento-reação adversa por notificação. Assim o número de RAMs em uma notificação

depende do número de medicamentos envolvidos e do número de reações adversas notificadas para cada medicamento. Em cada arquivo existe um dicionário (ASC.NTS), que traz informações detalhadas sobre cada campo das tabelas importadas e como devem ser relacionadas. (FDA, 2015b). A FIGURA 5, traz uma visão geral da estrutura do FAERS, destacando os principais campos que relacionam as tabelas.

FIGURA 5 - MODELO GERAL DA ESTRUTURA DO FAERS



FONTE: Modificado de POLUZZI et al. (2012)

Para a realização dessa pesquisa foram coletados os dados de notificações espontâneas abrangendo o período do primeiro trimestre de 2003 ao segundo trimestre de 2016. Os arquivos compreendidos entre 2003 e o terceiro trimestre de 2012, foram disponibilizados por um grupo de pesquisa australiano que trabalhou na padronização e correção dos erros ortográficos dos medicamentos presentes na tabela DRUG. (WONG *et al.*, 2015). Os arquivos referentes ao quarto trimestre de 2012 até o segundo trimestre de 2016, foram obtidos diretamente da página do website do FDA. (FDA, 2015b).

### 4.3 PREPARAÇÃO DOS DADOS

Os arquivos codificados em formato ASCII foram importados para um sistema de gerenciamento de banco de dados da Microsoft, o Microsoft Access 2015 (MSAccess). Cada tabela trimestral foi agrupada formando uma tabela única com os dados de todo o período analisado. (OFFICE, 2015).

Na tabela DRUG foram selecionadas as notificações nas quais o medicamento foi considerado suspeito primário (SP) ou secundário (SS). Foram excluídos todos registros que não informavam o número da notificação e/ou caso; aqueles que não tinham o nome do medicamento e/ou a reação adversa. Os outros campos sem informações foram padronizados para “não informado”. O campo idade, trazia essa informação em anos, meses, dias, semanas ou décadas, e foi padronizado em anos. O campo contendo o país notificador também foi padronizado pelo código do país descrito na ISO 3166. (ISO, 2015) e agrupados por continente. (MAXIMIND, 2016).

Nesta pesquisa, também foram excluídos os registros que não informavam a idade do paciente ou referiam-se a pacientes menores de 18 anos ou maiores de 74 anos, pois esses grupos podem apresentar um perfil de notificações de RAMs muito diferente, prejudicando as análises de comparação. Já é reconhecido que a idade pode modificar a suscetibilidade dos indivíduos ao desenvolvimento de eventos adversos graves, em decorrência de diferenças fisiopatológicas importantes. (ALOMAR, 2014). Com este procedimento também foi possível excluir as notificações com erros de digitação, nas quais constavam números negativos ou extremamente altos para a idade.

Duas limitações são bem conhecidas no FAERS, a falta de padronização dos nomes dos medicamentos notificados e a extensa duplicação de casos. Não é possível ter uma exatidão dessas limitações, mas é possível minimizá-las através das etapas de preparação. (HAUBEN *et al.*, 2007; WONG *et al.*, 2015).

#### 4.3.1 Verificação de erros ortográficos

Um mesmo medicamento pode ser registrado pelo nome comercial, genérico, similar, código, abreviações ou até mesmo com erros ortográficos. Então, foi realizada uma busca e correção manual dos possíveis erros ortográficos no MSAccess,

aplicando filtros definidos pela separação silábica dos nomes genéricos e comerciais, identificados conforme descrito no item 4.1. Para confirmar os erros encontrados, foram consultados os websites [drugs.com](http://drugs.com).(DRUGS.COM, 2016) e no DrugBank (DRUGBANK, 2016). Não foram corrigidos os registros nos quais houve dúvidas quanto a identificação do medicamento.

A correção foi realizada mesmo para os arquivos já padronizados por Wong et al. (2015), pois eles fizeram uma correção manual para todos os medicamentos notificados, com auxílio de outro software, e recomendaram a verificação e novas correções em pesquisas mais específicas. (WONG *et al.*, 2015).

Após a correção dos erros ortográficos, foi realizado na tabela DRUG, no campo contendo o nome do medicamento suspeito, uma pesquisa utilizando como palavras-chave os nomes encontrados para cada MMCD biológico descrito no QUADRO 4. Assim as notificações para cada biológico, foram padronizadas pelo nome genérico, em uma coluna denominada “MED\_PDR”.

Os registros nos quais não constavam MMCDs biológicos foram padronizados pelo nome genérico, quando disponível, também na coluna MED\_PDR. Ainda na tabela DRUG, foi criada uma coluna para cada MMCD biológico e uma coluna denominada “Outros”. Cada registro foi atualizado nas colunas de acordo com o medicamento suspeito relatado. Assim, todos os registros relacionados com um determinado MMCD biológico, apresentava o número 1 na coluna correspondente a ele e 0 nas outras colunas. Todos os registros nos quais o medicamento não era um dos MMCDs biológico em pesquisa, foi marcado como 1 na coluna “Outros” e 0 nas colunas relacionadas com os MMCDs biológicos. Os registros nos quais o medicamento relatado era placebo do MMCDs biológicos ou formulações combinadas com outros medicamentos, foram classificados na coluna “Outros”.

Devido ao grande volume de dados, a tabela DRUG foi separada em duas: a tabela contendo os registros relacionados com os MMCDs biológicos, e a tabela contendo os registros com os outros medicamentos. Os processos descritos abaixo foram realizados para as duas tabelas.

#### 4.3.2 Remoção das Duplicatas

Três tipos de duplicatas foram removidas e as etapas foram detalhadas nos APÊNDICES 1, 2 e 3 (OFFICE, 2016):

- a. Registros duplicados decorrentes do agrupamento das tabelas trimestrais: foram definidos os campos que identificavam um registro único, e então mantido apenas um registro;
- b. Versões de um mesmo caso (notificação inicial e de seguimento), foi mantido a versão mais recente. (SAKAEDA *et al.*, 2013). Para esta etapa, além de considerar os campos ISR/PRIMARYID que identifica o número da notificação, e o CASE, que identifica o número do caso, também foi considerado o campo MED\_PDR, que identifica o medicamento notificado. Foi verificado que muitas vezes quando uma notificação era atualizada, isso não ocorria para todos os medicamentos envolvidos no caso, sendo necessário considerar esse campo para não remover suspeita de RAMs não atualizadas. Para realizar essa etapa foi necessário relacionar a tabela DRUG com a tabela DEMO, gerando uma tabela DRUG\_DEMO;
- c. Casos duplicados: ocorreram quando um mesmo caso foi relatado por diferentes notificadores (médico, paciente, indústria), mas no banco de dados esses relatos foram registrados como casos diferentes. Esse tipo de duplicidade é o mais complexo e difícil de eliminar. As recomendações para identificá-los é comparar os campos da data do evento, idade e sexo do paciente, país que reportou o caso, nome do medicamento e reação adversa, considerando apenas as notificações nas quais todos esses campos estão preenchidos. Quando esses campos forem iguais, indicam ser o mesmo caso. (EMA, 2012). Nessa etapa foi necessário relacionar as tabela REAC e DRUG\_DEMO.

Para cada tabela finalizada (com MMCDs e com outros medicamentos), foi mantido um único registro para cada par medicamento-reação notificada, obtendo assim o número de RAMs notificadas. Nos casos onde um mesmo medicamento foi relatado como suspeito de exercer mais de um papel (COD\_ROLE) sobre a reação adversa, foi mantido o papel de maior prioridade considerando a ordem SP>SS. As reações adversas notificadas foram classificadas no nível PT, pelo dicionário MedDRA®, versão 19.1.



## 4.4 ANÁLISE DOS DADOS

### 4.4.1 Características e frequência das RAMs notificadas para os MMCDs biológicos

Para descrever as notificações de suspeita de RAMs relacionadas com os MMCDs biológicos, a tabela contendo essas notificações, foi relacionada com a tabela INDI, contendo os registros com as indicações de cada medicamento. As indicações foram classificadas no nível PT de acordo com o MedDRA®, versão 19.1. As informações de indicação na tabela INDI estão dispostas nas linhas, assim uma notificação na qual o medicamento teve três indicações, era triplicada. Para evitar isso foi incluído uma coluna para cada indicação com frequência maior ou igual a 1% e uma coluna denominada “OT\_INDI” para as indicações com frequência menor que 1%, sendo cada registro, atualizado para o valor 1 na coluna correspondente a sua indicação, e zero para as outras. Em seguida foi realizado uma consulta total no MSAccess, somando os valores de cada coluna INDI para cada medicamento, obtendo apenas uma linha por RAM notificada por medicamento. O mesmo foi feito em relação a tabela desfecho, que traziam as informações de desfechos graves para cada notificação.

Nesta tabela foram analisadas as principais características das RAMs relatadas, como idade e sexo dos pacientes afetados, frequência de RAMs por tipo de submissão, por tipo de notificador e por país notificador. Também foram avaliadas a frequência de indicação de uso por medicamento.

Ainda nesta tabela, foi realizado uma consulta no MSAccess, selecionando apenas as RAMs graves. Foi verificada a frequência de RAMs graves comparada com a frequência de RAMs não graves por medicamento e a frequência de RAMs graves por tipo de desfechos para cada medicamento.

### 4.4.2 Detecção de sinais de segurança

A detecção de sinais de segurança foi realizada utilizando medidas de desproporcionalidade entre as notificações pelo método de razão de chance de notificação (ROR) (VAN PUIJENBROEK *et al.*, 2002).

As RAMs foram separadas em subgrupos de acordo com o sexo e idade dos pacientes. Os subgrupos foram formados considerando as categorias propostas por

SEABROKE et al (2016), que identificou melhor desempenho na análise de desproporcionalidade por subgrupo, quando comparada com as análises estratificadas ou bruta. (SEABROKE *et al.*, 2016; WISNIEWSKI *et al.*, 2016). Assim as RAMs foram divididas de acordo com o sexo em: feminino, masculino e não informado. E cada categoria de sexo, foi subdividida por idade, considerando as faixas etárias: 18 a 35 anos, 36 a 64 anos e 65 a 74 anos. Ao todo, foram analisados nove subgrupos. Como descrito na seção 4.3, as notificações de pacientes menores de 18 anos ou maiores de 75 anos não foram analisadas.

Na tabela de cada subgrupo, foi mantido apenas um registro (linha) de cada tipo de reação adversa (PT), somando o número RAMs para cada MMCD biológico (coluna). Esse mesmo procedimento foi realizado na tabela contendo as RAMs relacionadas com os outros medicamentos, sendo no campo “Outros”, somado todas as RAMs para cada PT. Então as duas tabelas foram relacionadas para acrescentar a coluna “Outros” na tabela contendo os MMCDs biológicos, mantendo apenas os PTs associados com os MMCDs biológicos. Um modelo da tabela gerada, consta no APÊNDICE 4. As tabelas formadas em cada subgrupo foram exportadas para o Microsoft Excel® para realização dos cálculos de ROR.

No método ROR, o banco de dados de notificações é tratado como um estudo de caso-controle, no qual é calculado a desproporcionalidade entre as notificações para identificar uma associação entre o medicamento e a RAM suspeita. Uma tabela de contingência 2x2 (FIGURA 6), foi construída com o número de notificações contendo o medicamento de interesse e a reação adversa suspeita (a), o número de notificações contendo o medicamento de interesse associado com outras reações adversas (exceto a reação adversa em estudo) (b), o número de notificações contendo outros medicamentos (exceto o medicamento de interesse) associado com a reação adversa em estudo (c) e, o número de todas as notificações contendo outros medicamentos associados com outras reações adversas (d). O cálculo do ROR com intervalo de confiança de 95% foi realizado no Microsoft Excel 2015.

Um sinal de segurança foi destacado, quando o intervalo de confiança inferior a 95% foi maior que 1 (indicando associação estatisticamente significativa entre a reação adversa e o medicamento suspeito) e, se o número de notificações para esta combinação foi maior do que 2. (VAN PUIJENBROEK *et al.*, 2002; ROTHMAN; LANES; SACKS, 2004).

FIGURA 6 - TABELA DE CONTIGÊNCIA 2X2 E FÓRMULAS PARA O CÁLCULO DE ROR

Exposição		Caso	Controle	Total
		Notificações com RAM suspeita	Notificações sem RAM suspeita	
<b>Exposto</b>	Notificações com o medicamento suspeito	<u>a</u>	<u>b</u>	<u>a+b</u>
<b>Não exposto</b>	Notificações sem o medicamento suspeito	<u>c</u>	<u>d</u>	<u>c+d</u>
<b>Total</b>		<u>a+c</u>	<u>b+d</u>	<u>a+b+c+d</u>
$ROR = (a/c)/(b/d) = ad/bc \quad (1)$ $IC95\% = e^{\ln(ROR) \pm 1,96 \sqrt{(1/a)+(1/b)+(1/c)+1/d}} \quad (2)$				

FONTE: Adaptado de (VAN PUIJENBROEK et al., 2002).

LEGENDA: ROR (razão de chance de notificação), RAM (reação adversa a medicamento), IC (intervalo de confiança)

Esse método foi escolhido considerando que foi analisado um grande banco de dados, e nesta situação, a especificidade e sensibilidade na detecção de sinais são próximas entre os métodos de detecção de sinais, e ROR fornece um valor mais próximo do risco relativo (RR), quando as reações analisadas são raras, sendo considerado com melhor performance Também foi considerada a simplicidade do cálculo e facilidade na interpretação dos resultados. (VAN PUIJENBROEK *et al.*, 2002; ROTHMAN; LANES; SACKS, 2004; GUO *et al.*, 2008; CANDORE *et al.*, 2015).

Foi utilizada uma abordagem abrangente na detecção de sinais, na qual as notificações de um MMCDs biológico, foram comparadas com as notificações de todos os outros medicamentos, inclusive dos outros MMCDs biológicos. Por exemplo, no cálculo de ROR para adalimumab, as notificações relacionando adalimumabe foram comparadas com todas as outras notificações, incluindo as relacionadas com abatacepte, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe, golimumabe, anakinra, rituximabe e tocilizumabe.

#### 4.4.3 Priorizando os sinais de segurança detectados

Os sinais de segurança associados com os MMCDs biológicos, foram priorizados, selecionando aqueles envolvendo os eventos médicos importantes, de acordo com a lista IME (EMA, 2016a). Posteriormente, os perfis de segurança dos

biológicos foram analisados, considerando a frequência dos sinais de relevância clínica, por medicamento e por SOC de acordo com o MedDRA® versão 19.1.

Foram investigados também os sinais que continham eventos de maior relevância em farmacovigilância, considerados de alta prioridade, e que devem ser monitorados por geralmente estarem associados ao uso de medicamentos e pela alta probabilidade de desfechos fatais. São os eventos contidos na lista DME, atualizados e publicados pela EMA (EMA, 2016b) que foram comparados com a lista de sinais encontrados. Eles também foram descritos, analisando a frequência de acordo com cada MMCD biológico e por SOC de acordo com o MedDRA® versão 19.1.

#### 4.4.4 Detecção de novos sinais de segurança por comparação com a bula dos MMCDs biológicos

Quando ocorre uma suspeita de RAM relacionada com um determinado medicamento, o primeiro passo é verificar se essa relação consta na bula. Quando detectado um sinal de segurança, também esse é um dos fatores que contribui para verificar se esse é um novo sinal que merece maior atenção.

Assim nesta etapa, foi realizada uma busca manual de todas as reações adversas descritas nas bulas dos MMCDs biológicos, disponibilizadas no site do FDA e da EMA. Cada reação foi extraída para uma tabela do MSAccess, e depois foi padronizada pelo termo PT de acordo com o MedDRA® versão 19.1, e removidos todos os termos duplicados. Essa lista também foi padronizada por termos em níveis mais alto na hierarquia do MedDRA® como HLT, HLGT e SOC.

Os sinais de importância clínica de acordo com a lista IME encontrados no subitem 4.4.3 foram comparados com a lista de reações descritas nas bulas, considerando os diferentes níveis dos termos MedDRA®, verificando se algum dos sinais encontrado não constavam na bula.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram obtidas 8.464.954 notificações de suspeita de reações adversas registradas no banco de dados FAERS no período de janeiro de 2003 a junho de 2016 (FIGURA 7). No processo de padronização e remoção de duplicatas, foram excluídas 1.362.420 notificações (16,1%). Essa alta frequência de informações duplicadas já era esperada (HAUBEN *et al.*, 2007), e reforça a importância dessa etapa para as análises de desproporcionalidades, uma vez que a superestimação no número de notificações influenciam diretamente o número de sinais de segurança detectados.

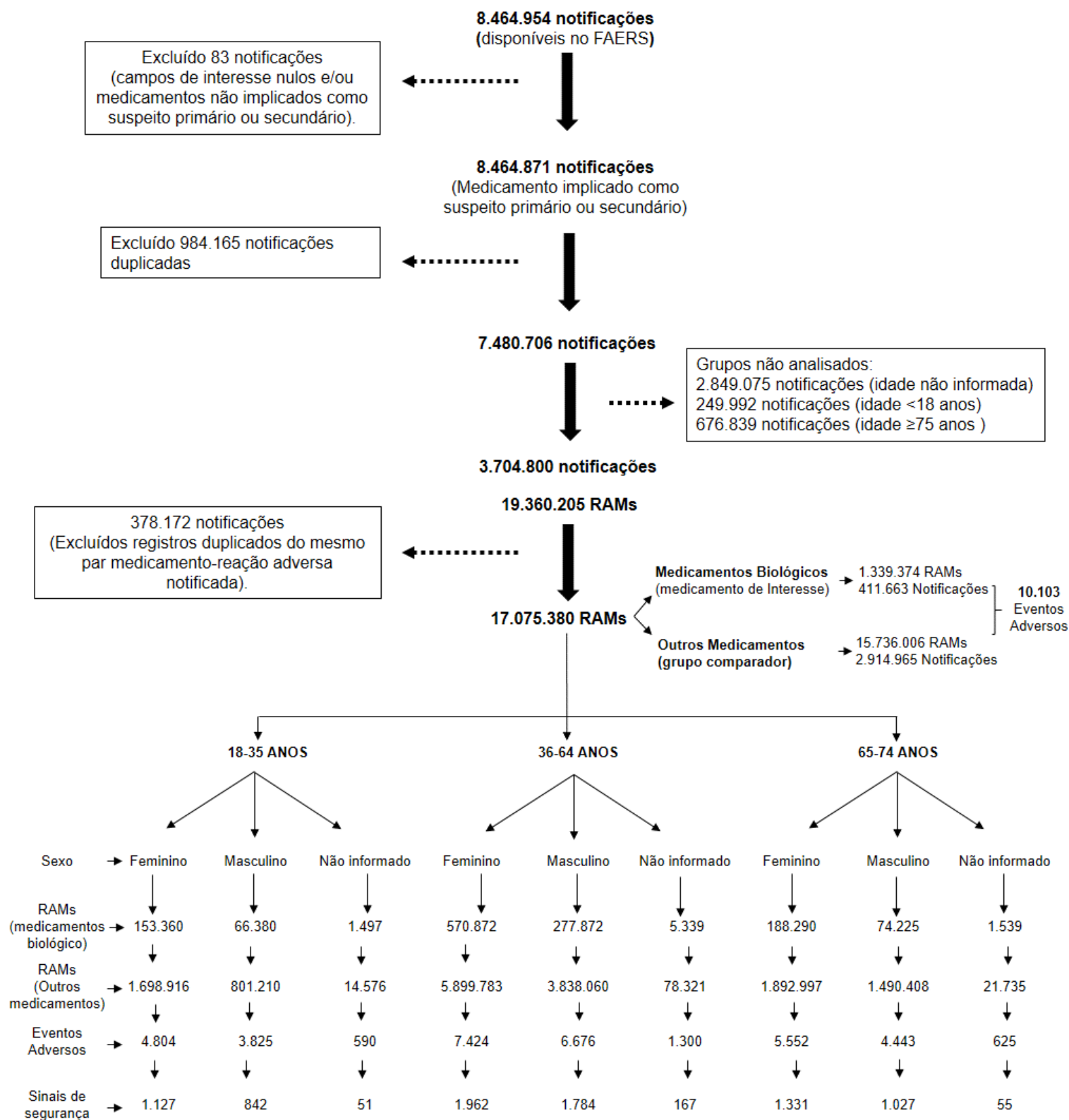
Na padronização da idade, verificou-se que a maior porcentagem de notificações excluídas foi pela falta de informação sobre a idade do paciente, que representou 33,7% (2.849.075) do total coletado. Isso destaca o impacto dessa informação nas análises de segurança dos medicamentos e reforça a importância de ações educativas para melhorar a qualidade das notificações reportadas. (LINDQUIST, 2004; BERGVALL; NOREN; LINDQUIST, 2014). Em relação as outras notificações excluídas, 249.992 (3,0%) eram relacionadas com pacientes menores de 18 anos e 676.839 (8,0%) com maiores de 74 anos.

Assim, representando 39,3% do total coletado, foram analisadas 3.326.628 notificações, das quais 411.663 traziam pelo menos um MMCDs biológico como suspeito (primário ou secundário), e continham 1.339.374 suspeitas de RAMs. Como grupo comparador foi utilizado 2.914.965 notificações, com 15.736.006 suspeitas de RAMs relacionadas com todos os outros medicamentos registrados no banco de dados FAERS.

Do total de RAMs (17.075.380), 37,9% eram relacionadas com mulheres entre 36 e 64 anos, e 24,1% referentes a homens nessa mesma faixa etária. O grupos com pacientes entre 18-35 anos e 65-74 anos, apresentaram uma distribuição de RAMs menor, envolvendo mulheres em 10,8% e 12,2%, e homens em 5,1% e 9,2% respectivamente. A frequência de RAMs sem informação sobre o sexo dos pacientes foi de 0,1% entre pacientes com 18 a 35 anos e 65 a 74 anos, e de 0,5% entre pacientes com 36 a 64 anos.

Considerando que o maior poder estatístico na detecção de sinais de segurança está diretamente relacionado com o maior número de dados analisados (HAMMOND *et al.*, 2007), o grande volume de informações analisadas nesta

FIGURA 7 - SELEÇÃO DAS NOTIFICAÇÕES ESPONTÂNEAS DE SUSPEITA REAÇÕES ADVERSAS PARA ANÁLISE DE DESPROPORCIONALIDADE



FONTE: O autor (2017)

pesquisa, mesmo após os processos de padronização, destaca a vantagem de estudar um grande banco de dados como o FAERS.

### 5.1 ANÁLISE DESCRITIVA DAS SUSPEITAS DE RAMS NOTIFICADAS PARA OS MMCDS BIOLÓGICOS

As RAMs reportadas para os medicamentos biológicos, representaram 7,8% do total analisado, envolvendo 10.103 tipos de eventos adversos (TABELA 1). Mais da metade estavam relacionadas com o sexo feminino (63,8%), sendo a média da idade dos pacientes afetados, de  $51,4 \pm 13,9$  anos.

A maioria das RAMs foram reportadas por consumidores (44,2%). Esse dado corrobora a importância da participação dessa categoria no monitoramento da segurança dos medicamentos. Estudos mostram que, apesar dos relatos submetidos por pacientes sofrerem maior influência de viés de notificação em relação aos realizados por profissionais de saúde (VAN HUNSEL; PASSIER; VAN GROOTHEEST, 2009), eles não apresentam evidências de baixa qualidade ou aumento na notificação de eventos irrelevantes, contribuindo assim, com a detecção precoce de sinais de segurança importantes. (BLENKINSOPP *et al.*, 2007).

Os médicos foram responsáveis por 36,7% das RAMs notificadas e outros profissionais de saúde, por 14,7%. A baixa frequência de RAMs reportadas por farmacêuticos (1,5%) é preocupante, pois já foi reconhecido que a maior participação desses profissionais poderia conduzir a uma melhora substancial dos sistemas de notificações espontâneas. (VAN GROOTHEEST *et al.*, 2004). O acesso limitado dos farmacêuticos aos sistemas de cuidados em saúde e a existência de lacunas no conhecimento sobre a comunicação das RAMs, são apontados como possíveis fatores relacionados com a baixa participação desses profissionais no processo de notificação. (HADI *et al.*, 2017).

Considerando que o FAERS é um banco de dados norte americano, as suspeitas de RAMs foram reportadas principalmente pela América do Norte, sendo a maioria, pelos EUA (51,4%). A Europa foi responsável por 10,5% das RAMs notificadas. O Brasil aparece como o quarto país em frequência de RAMs notificadas com 30.177 (2,3%), sendo o principal representante da América do Sul. Ásia, África e Oceania reportaram uma baixa porcentagem, com 2,1%, 0,1% e 0,6% respectivamente. O país notificador não foi informado em 25,4% das RAMs.

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS GERAIS DAS NOTIFICAÇÕES COM OS MMCDS BIOLÓGICOS

<b>Medicamentos biológicos</b> N= 1.339.374 RAMs (%)	
<b>Idade (anos)</b>	51,4 ±13,9
<b>Faixa etária (anos)</b>	
18-35	221.237 (16,5)
36-64	854.083 (63,8)
65-74	264.054 (19,7)
<b>Sexo</b>	
Feminino	912.522 (68,1)
Masculino	418.477 (31,2)
Não informado	8.375 (0,6)
<b>Tipo de notificação</b>	
Direta	248.24 (1,9)
Fabricante	1.314.550 (98,1)
<b>Notificador</b>	
Médico	491.168 (36,7)
Farmacêutico	20.281 (1,5)
Outros profissionais de saúde	196.940 (14,7)
Advogado	1.181 (0,1)
Consumidor	592.190 (44,2)
Não informado	37.614 (2,8)
<b>País</b>	
Estados Unidos da América	688.796 (51,4)
Canadá	80.811 (6,0)
Reino Unido	31.741 (2,4)
Brasil	30.177 (2,3)
França	27.558 (2,1)
Alemanha	23.232 (1,7)
Japão	18.759 (1,4)
Outros	97.954 (7,3)
Não informado	340.346 (25,4)
<b>Continente</b>	
América do Norte	773.381 (57,7)
América do Sul	47.691 (3,6)
Europa	140.407 (10,5)
Ásia	27.791 (2,1)
África	1.902 (0,1)
Oceania	7.856 (0,6)

FONTE: O autor (2017).

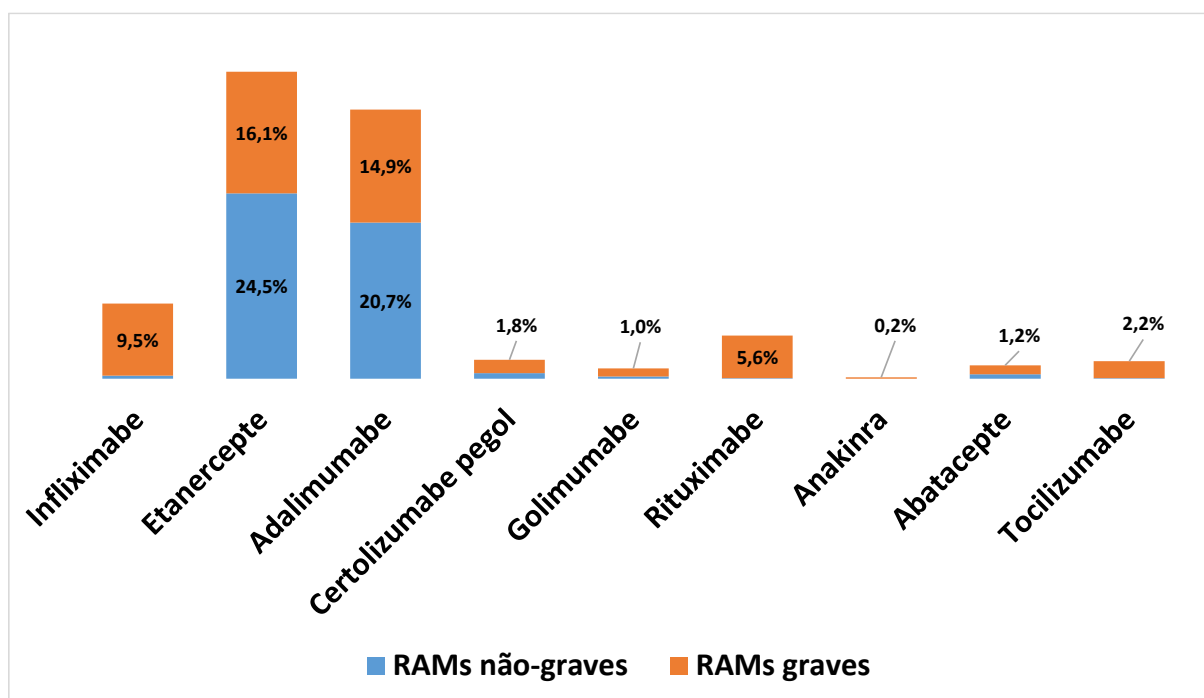


Os MMCDs biológicos da classe anti-TNF compreenderam 90,1% das RAMs notificadas, sendo a maioria para o etanercepte com 40,6% e adalimumabe (35,5%). O infliximabe foi suspeito em 10,0% e baixa frequência foi observada para certolizumabe pegol (2,5%) e golimumabe (1,4%). Em 9,9% das RAMs o medicamento suspeito era da classe dos não anti-TNF, sendo 5,7% com rituximabe, 2,3% com tocilizumabe, 1,8% com abatacepte e 0,2% com anakinra.

Das RAMs, 52,6% foram reportadas com desfechos graves (aqueles que causaram anomalia congênita, ou morte, ou incapacidade, ou levaram a hospitalização ou seu prolongamento, ou que colocaram a vida do paciente em risco, ou foi necessário intervenção para prevenir um dano permanente, ou outros desfechos graves, com os eventos adversos descritos na lista IME).

O GRÁFICO 1, mostra a frequência de RAMs notificadas para os MMCDs biológicos, comparando a proporção de RAMs sem desfechos graves *versus* RAMs graves. O etanercepte e o adalimumabe se destacaram pois, apesar de representarem o maior número de RAMs notificadas, a maioria foram relatadas sem

GRÁFICO 1 – COMPARAÇÃO ENTRE RAMS GRAVES E NÃO GRAVES POR MEDICAMENTO BIOLÓGICO

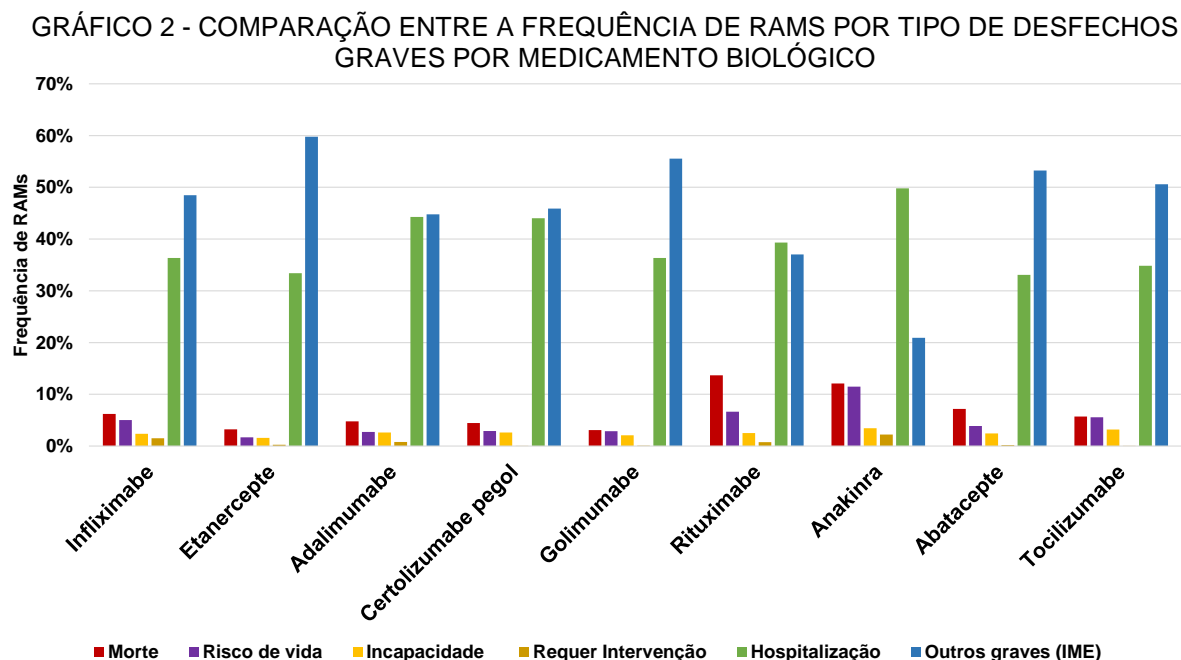


FONTE: o autor (2017)

LEGENDA: RAM (Reação Adversa a Medicamento)

desfechos graves (24,5% RAMs não graves *versus* 16,1% RAMs graves e, 20,7% *versus* 14,9% RAMs graves, respectivamente). Já o infliximabe apresentou maior proporção de RAMs graves (9,5%) *versus* RAMs não graves (0,4%). O rituximabe também apresentou maior proporção de RAMs graves (5,6%) *versus* RAMs não graves (0,1%). Para os outros MMCDs biológicos, mesmo com baixa frequência de notificação, houve predomínio de RAMs graves. Para anakinra, por exemplo, do total de 2.582 RAMs notificadas, apenas 214 não apresentaram desfechos graves.

Considerando apenas as RAMs graves para cada medicamento (GRÁFICO 2), verificou-se que o principal desfecho grave para quase todos, foi a ocorrência de eventos de importância médica (IME), correspondendo à 49,5%, seguido pelo desfecho de hospitalização ou seu prolongamento (38,3%). Para rituximabe e anakinra, observou-se maior porcentagem do desfecho morte (13,7% e 12,1%, respectivamente) quando comparados com os outros medicamentos biológicos. O desfecho risco de vida também foi proporcionalmente maior para anakinra (11,5%). A frequência relativa do desfecho anomalia congênita foi muito baixa, próxima a zero, para todos os MMCDs biológicos.



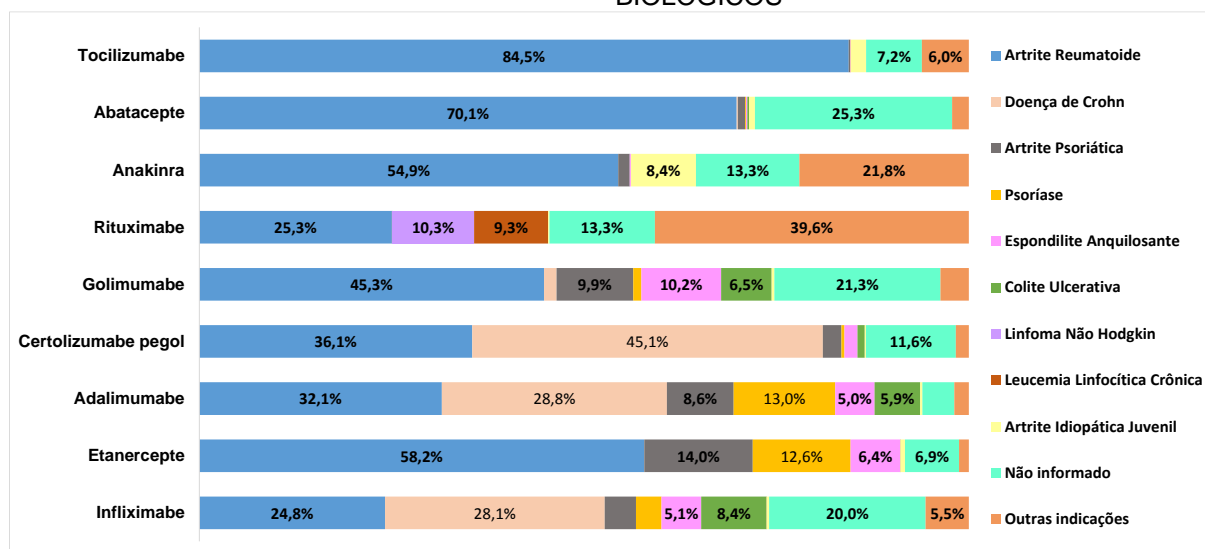
FONTE: O autor (2017)

LEGENDA: RAM (Reação Adversa a Medicamento)

Os medicamentos biológicos analisados neste estudo são indicados para outras doenças além da AR. No GRÁFICO 3, as suspeita de RAMs foram comparadas

de acordo com a indicação de uso do medicamento suspeito. As principais indicações foram para AR (43,7%), Doença de Crohn (14,2%), Psoríase (10,1%) e Artrite Psoriática (9,3%). Verificando a distribuição da indicação por medicamento, observou-se que rituximabe e infliximabe apresentaram menor porcentagem de RAMs para AR, com 25,3% e 24,8% respectivamente. Verificou-se também, que o rituximabe foi indicado para o tratamento de Linfoma não Hodgkin em 10,3% das RAMs e Leucemia Linfocítica em 9,3%, apresentando um perfil de indicação bem diferente dos outros MMCDs biológicos, que predominaram com doenças inflamatórias crônicas.

GRÁFICO 3 - COMPARAÇÃO DO PERFIL DE INDICAÇÃO DE USO DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS



FONTE: o autor (2017)

## 5.2 SINAIS DE SEGURANÇA DE RELEVÂNCIA CLÍNICA ASSOCIADOS COM OS MMCDs BIOLÓGICOS

De 10.103 eventos adversos analisados, 3.103 foram associados com os MMCDs biológicos, através do cálculo de medida de desproporcionalidade ROR, em pelo menos um dos subgrupos analisados, atendendo aos critérios de detecção de sinais de segurança ( $ROR > 1$  e  $N > 2$ , onde N foi o número de RAMs para cada medicamento). Destes, 1.223 foram priorizados como eventos médicos importantes de acordo com a lista IME, correspondendo a 2.602 sinais de segurança.

A maioria dos sinais foram detectados para o infliximabe (24,8%) e rituximabe (20,3%). Em ordem decrescente de sinais detectados para os outros medicamentos

foram: adalimumabe (16,2%), etanercepte (12,6%), tocilizumabe (7,6%), certolizumabe pegol (6,6 %), abatacepte (5,2%), golimumabe (4,6%), e anakinra (2,0%). Quando agrupados, 64,8% dos sinais foram para os anti-TNF e 35,2% para os não anti-TNF.

Novamente observamos, que o etanercepte, mesmo apresentando maior número de notificações, apresentou menor frequência de RAMs graves e sinais de segurança detectados. A alta frequência de RAMs notificadas para o etanercepte pode ser decorrente de uma maior frequência na prescrição desse medicamento na prática clínica. Já a baixa porcentagem de sinais de relevância clínica é condizente com outros estudos, que tem mostrado uma menor interrupção do tratamento por eventos adversos quando é utilizado etanercepte, comparado com adalimumabe e infliximabe. O etanercepte também foi mais associado com eventos relacionados a reações cutâneas, que em sua maioria é considerado de intensidade leve a moderada. (MOTA *et al.*, 2015).

Esses sinais foram agrupados no termo SOC primário, pelo dicionário MedDRA®, e a frequência em cada SOC foi mostrada na (TABELA 2). Mais da metade dos sinais detectados (52,6%) estavam agrupados em apenas dois SOC: “Infecções e infestações”, (32,2%) e “Neoplasias benignas malignas e não especificadas”, (20,4%). Baixa frequência, representando menos de 1% do total, foi detectada para os sinais relacionados com “Perturbações gerais e alterações no local de administração”, “Doenças dos órgãos genitais e da mama”, “Afecções do ouvido e do labirinto”, “Situações na gravidez, no puerpério e perinatais”, “Doenças endócrinas”, “Doenças do metabolismo e da nutrição”, “Exames complementares de diagnóstico”, “Circunstâncias sociais”, “Perturbações do foro psiquiátrico”, “Afecções congênitas, familiares e genéticas” e “Problemas de produtos”.

Os principais estudos publicados, semelhantes a este, avaliaram o perfil de segurança dos medicamentos biológicos, agrupando os eventos adversos pelo termo SOC e, então aplicaram as medidas de desproporcionalidades. Entretanto o SOC é um termo amplo, envolvendo tanto eventos graves, como eventos sem relevância clínica ou de baixa intensidade que podem influenciar o perfil encontrado. Isso pode explicar, por exemplo, a baixa frequência de sinais destacados no SOC “Perturbações gerais e alterações no local de administração” em contraste com os achados dos estudos anteriores. (GIEZEN *et al.*, 2010; MENDES; ALVES; BATEL-MARQUES, 2014). Neste grupo sistêmico estão incluídos reações no local de administração, que

são considerados frequentes no uso de biológicos, mas de intensidade baixa a moderada, sem necessidade de interrupção. (HERNÁNDEZ; MEINER; SANMARTÍ, 2013).

Vários estudos também tem destacado a ocorrência de infecções e neoplasias, como principais preocupações de segurança relacionados com o uso dos medicamentos biológicos. (GIEZEN *et al.*, 2008; GIEZEN; MANTEL-TEEUWISSE; LEUFKENS, 2009; GIEZEN *et al.*, 2009; DIXIT *et al.*, 2010; GIEZEN *et al.*, 2010; CUTRONEO *et al.*, 2014; MENDES; ALVES; BATEL-MARQUES, 2014). Revisões considerando a segurança dos MMCDs biológicos, tem mostrado muitas pesquisas com resultados contraditórios, sem consenso sobre a taxas de riscos e diferenças individuais dessas taxas entre esses medicamentos. (WOODRICK; RUDERMAN, 2011; MOTA *et al.*, 2015). Essas questões de segurança ainda não bem estabelecidas

TABELA 2 - FREQUÊNCIA DOS SINAIS DE SEGURANÇA DETECTADOS E AGRUPADOS POR SOC

<b>Grupo Sistêmico (SOC)</b>	<b>Número de sinais detectados N= 2.602 (%)</b>
Infecções e infestações	838 (32,2)
Neoplasias benignas malignas e não especificadas	532 (20,4)
Doenças gastrointestinais	213 (8,2)
Procedimentos cirúrgicos e médicos	209 (8,0)
Doenças do sistema nervoso	118 (4,5)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	84 (3,2)
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	82 (3,2)
Complicações de intervenções	72 (2,8)
Afecções oculares	55 (2,1)
Doenças do sangue e do sistema linfático	51 (2,0)
Doenças cardíacas	50 (1,9)
Doenças do sistema imunitário	48 (1,8)
Afecções hepatobiliares	47 (1,8)
Doenças renais e urinárias	42 (1,6)
Vasculopatias	38 (1,5)
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	37 (1,4)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	24 (0,9)
Doenças dos órgãos genitais e da mama	10 (0,4)
Afecções do ouvido e do labirinto	9 (0,3)
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais	9 (0,3)
Doenças endócrinas	7 (0,3)
Doenças do metabolismo e da nutrição	7 (0,3)
Exames complementares de diagnóstico	6 (0,2)
Circunstâncias sociais	5 (0,2)
Perturbações do foro psiquiátrico	4 (0,2)
Afecções congênitas, familiares e genéticas	3 (0,1)
Problemas de produtos	2 (0,1)

FONTE: O autor (2017)

pode estar contribuindo com a alta frequência de sinais que detectamos nestes grupos sistêmicos.

Também foi analisado a frequência de sinais detectados para cada MMCD biológico, por SOC primário, considerando o total de sinais obtidos (2.602). Entre os grupos sistêmicos com frequência maior que 5% (GRÁFICO 4), verifica-se que em “Infecções e infestações” o maior número de sinais foi principalmente com o infliximabe (212), seguido do rituximabe (150), adalimumabe (136) e etanercepte (104). O infliximabe também predominou com 153 sinais em “Neoplasias benignas malignas e não especificadas”. Ainda neste SOC, foi detectado 110 sinais para rituximabe, 88 para etanercepte e, 75 para o adalimumabe.

O predomínio de infliximabe associado com esses problemas, pode estar refletindo maior risco de eventos adversos específicos. Infecções granulomatosas, por exemplo, tem sido associado com o uso de anti-TNF, principalmente com o infliximabe quando comparado com o etanercepte. Não foi determinado ainda se essas diferenças estão relacionadas com o mecanismo de ação (anticorpo monoclonal *versus* receptor) ou com a farmacocinética (intravenoso *versus* subcutâneo). (WOODRICK; RUDERMAN, 2011).

Em relação as neoplasias, alguns estudos também tem identificado maior frequência de câncer de pele relacionados com os anti-TNF (RAASCHOU *et al.*, 2016), e novamente foi encontrado maior risco para o infliximabe em relação ao etanercepte (WOLFE; MICHAUD, 2007). No entanto é difícil determinar a causalidade em relação as neoplasias, pois podem ocorrer naturalmente na população e geralmente se desenvolvem algum tempo depois da exposição, sem uma relação temporal clara com o uso do medicamento. Nesses casos, o estudo de notificações espontâneas não é considerado o mais adequado, pois detectam melhor RAMs de curta latência. (LAPEYRE-MESTRE *et al.*, 2013).

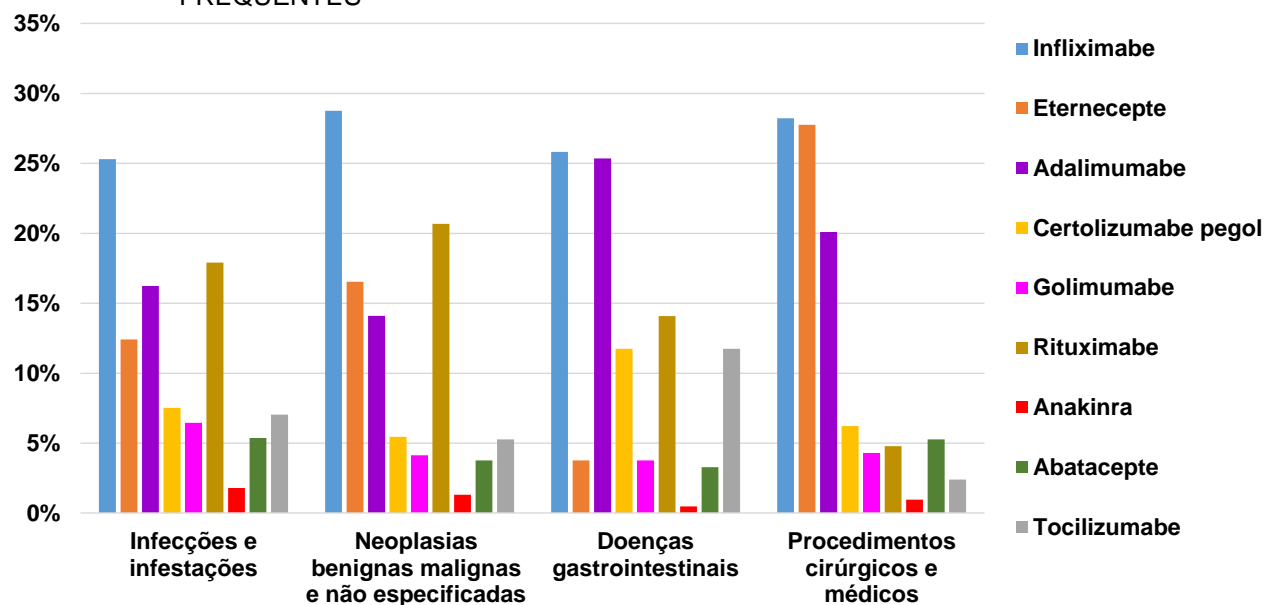
Pesquisas futuras, detalhando a natureza dos sinais detectados para infecções e neoplasias podem esclarecer melhor a relação desses problemas com os MMCDs biológicos.

Ainda analisando os sinais de segurança relacionados com infecções e neoplasias, foi possível observar uma pequena diferença na frequência de sinais entre os medicamentos biológicos mais novos. O certolizumabe pegol apresentou maior frequência de sinais em relação ao golimumabe, assim como o tocilizumabe em relação ao abatacepte. A baixa frequência relativa das notificações desses

medicamentos prejudica as análises de comparação. No entanto uma metanálise sobre a segurança dos MMCDs biológicos, considerando todas as indicações, também identificou maior risco de infecções para certolizumabe pegol, quando comparado com o golimumabe. (SINGH et al., 2011).

No SOC “Doenças gastrointestinais”, o infliximabe e o adalimumabe predominaram com 55 e 54 sinais respectivamente. Em “Procedimentos cirúrgicos e médicos” destacou-se o infliximabe (59) e o etanercepte (58), seguido por adalimumabe (42).

GRÁFICO 4 - COMPARAÇÃO ENTRE SINAIS DE SEGURANÇA NOS GRUPOS SISTÊMICOS MAIS FREQUÊNTES



FONTE: O autor (2017)

O GRÁFICO 5 mostra a distribuição de sinais detectados para cada MMCD biológico nos SOC que tiveram uma frequência entre 1% e 5%. Neles, apesar do baixo número de sinais, verificou-se que o infliximabe e o rituximabe continuaram predominando em comparação com os outros medicamentos. Um destaque foi observado pra rituximabe em “Doenças do sangue e do sistema linfático”, com 29 sinais dos 51 destacados neste SOC. Um cenário diferente foi observado em “Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos” com maior número de sinais para o etanercepte (17), infliximabe (15) e adalimumabe (14) dos 82 sinais deste grupo. Também em “Complicações de intervenções” observou-se um predomínio do adalimumabe com 25 sinais dos 72.

O predomínio de rituximabe, principalmente associado com transtornos sanguíneos, em nosso trabalho, precisa ser analisado sob algumas ressalvas. Uma

avaliação da segurança desse medicamento, a longo prazo em pacientes com RA, não destacou associações relevantes com eventos graves. (VAN VOLLENHOVEN *et al.*, 2015). Mas outro estudo, que avaliou o uso de rituximabe no tratamento de várias patologias, também destacou a ocorrência de várias RAMs graves, inclusive relacionadas com problemas sanguíneos, principalmente quando este medicamento estava incluso em regimes terapêuticos antineoplásicos. (KASI *et al.*, 2012).

Assim os resultados do rituximabe podem estar sendo influenciado pela variabilidade observada em relação a indicação de uso desse medicamento quando comparado com os outros MMCDs biológicos. Nas nossas análises encontramos que em quase 20% das RAMs notificadas para o rituximab, ele estava sendo usado no tratamento de neoplasias sanguíneas, indicando uma maior frequência de indivíduos com condições fisiopatológicas diferentes em relação à população em uso dos outros biológicos analisados. Já é reconhecido que as diferenças fisiopatológicas dos indivíduos é um dos fatores determinantes na suscetibilidade ao desenvolvimento de RAMs. (ALOMAR, 2014).

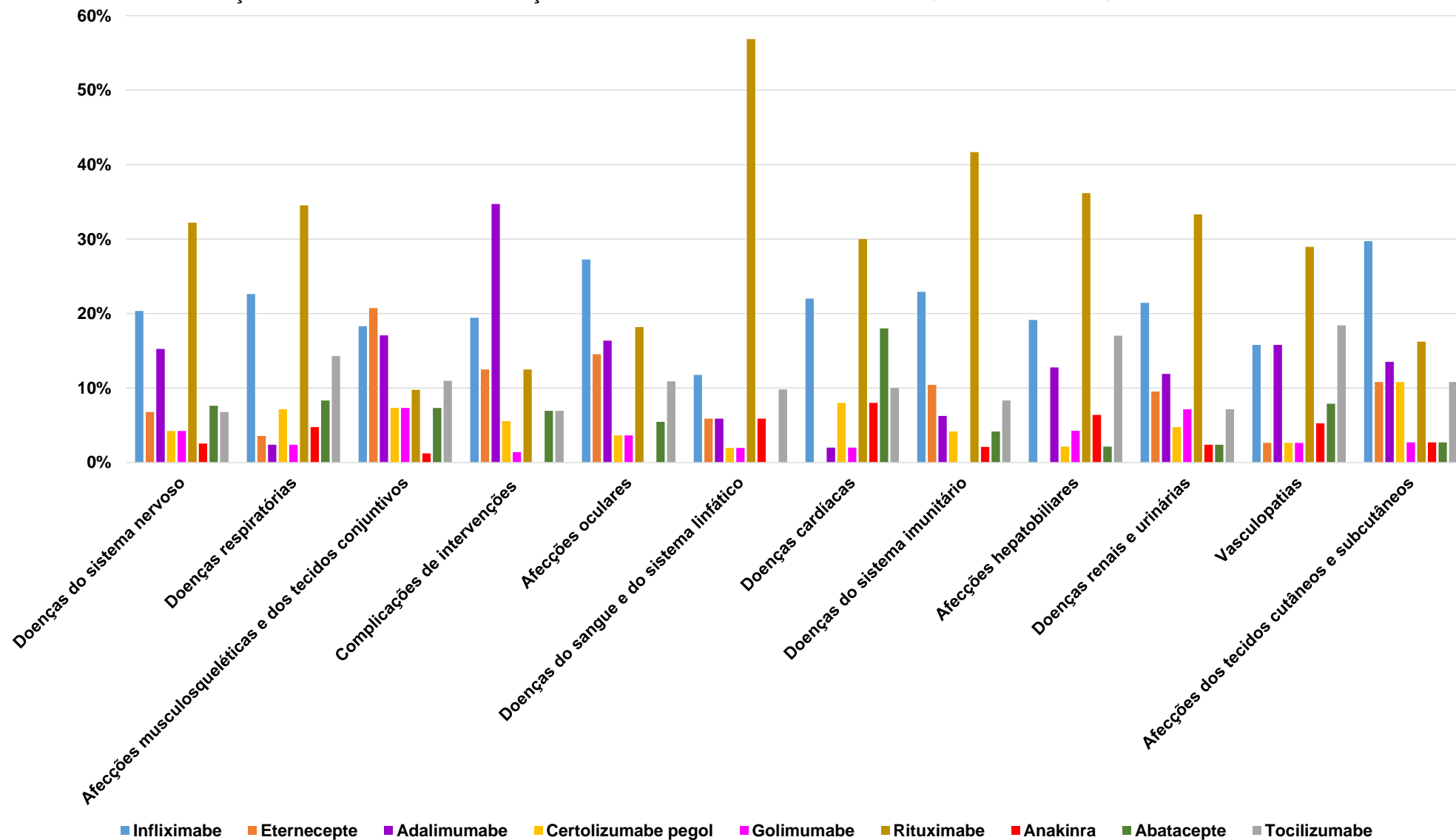
Outras diferenças fisiopatológicas também podem estar impactando os resultados observados para o rituximabe, uma vez que as principais diretrizes clínicas no manejo da AR, recomendam esse medicamento para pacientes que falharam aos anti-TNF. Portanto, a população em uso do rituximabe, analisado neste estudo, pode estar sendo representada com maior porcentagem de pacientes com fatores de mau prognóstico, em estágio mais avançado da doença e/ou com sistema imunológico mais debilitado em relação aos demais pacientes.

Ainda é importante ressaltar que o rituximabe é o medicamento de escolha para pacientes com histórico de neoplasia menor do que 5 anos, e para pacientes com insuficiência cardíaca congestiva que contra indica o uso de anti-TNF. (MOTA *et al.*, 2015).

Mesmo o anakinra apresentando maior frequência dos desfechos morte e risco de vida, em relação aos demais MMCDs biológicos, identificamos um número muito baixo de sinais de segurança associados com este medicamento. Isso pode ter sido reflexo do pouco uso desse medicamento, uma vez que ele não é recomendado no tratamento da AR, por apresentar uma relação desfavorável nas situações mais frequentes de uso. (BRASIL, 2015; SINGH *et al.*, 2016; SMOLEN *et al.*, 2016).



GRÁFICO 5 - DISTRIBUIÇÃO DOS SINAIS DE SEGURANÇA NOS GRUPOS SISTÊMICOS COM FREQUÊNCIA MENOR QUE 5%



FONTE: O autor (2017)

### 5.2.1 AVALIAÇÃO DE SINAIS DE SEGURANÇA CONTENDO EVENTO MÉDICO DESIGNADO (DME)

Entre os sinais detectados para os medicamentos biológicos, 34 eventos adversos foram considerados de maior relevância em farmacovigilância, de acordo com a lista de evento médico designado (DME), correspondendo a um total de 63 sinais. Desses 34 eventos, 21 foram associados com apenas um MMCDs biológico e 13 foram associados a mais de um medicamento.

A maior frequência foi no grupo sistêmico “Doenças do sangue e do sistema linfático” com 14 sinais, sendo 10 deles relacionados apenas com o rituximabe (agranulocitose, anemia hemolítica, anemia hemolítica autoimune, aplasia dos glóbulos vermelhos puros, granulocitopenia, insuficiência da medula óssea, neutropenia febril, pancitopenia, púrpura trombocitopênica imune e púrpura trombocitopênica trombótica). Destes os mais raro foi a aplasia dos glóbulos vermelhos com 19 casos notificados para o rituximabe, 30 casos para todos os biológicos e 1969 para todos os outros medicamentos. O mais frequente foi a neutropenia febril com 1097 casos notificados para o rituximabe. Ainda nesse SOC foi destacado anemia aplásica para certolizumabe pegol (3 casos) e rituximabe (21 casos) e, hemólise para tocilizumabe (5 casos) e rituximabe (40 casos).

O SOC “Doenças gastrointestinais” representou 12 sinais detectados, no qual colite neutropênica foi associada apenas com rituximabe, com 18 casos de um total de 550 registrados no banco de dados. Pancreatite foi associada com anakinra (5 casos), certolizumabe pegol (51 casos) e infliximabe (202 casos). Pancreatite aguda foi detectada apenas para tocilizumabe, com 28 casos em pacientes do sexo masculino entre 18-35 anos. Já perfuração intestinal foi associada com quase todos os MMCDs biológicos, como certolizumabe pegol, adalimumabe, tocilizumabe, infliximabe, abatacepte, golimumabe e rituximabe, sendo a maior frequência com adalimumabe (223 casos).

Problemas relacionados com “Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino”, destacaram-se com 7 sinais encontrados para o evento fibrose pulmonar, associado com abatacepte, rituximabe, certolizumabe pegol, tocilizumabe, infliximabe, adalimumabe, e etanercepte, sendo deste último a maior frequência de notificações (255 casos).

Sete sinais também foram encontrados para “Doenças do sistema imunitário” dos quais reação anafilactóide foi desproporcional para rituximabe (16 casos) e para infliximabe (43 casos), choque anafilático foi associado com anakinra (3 casos) e infliximabe (17 casos) e, reação anafilática com abatacepte (39 casos), infliximabe (226 casos) e tocilizumabe com 47 casos. Destas a mais rara foi reação anafilactóide com 1970 casos notificados no FAERS, no período analisado.

Em “Afecções hepatobiliares”, 4 sinais foram associados com apenas um dos medicamentos biológicos: hepatite fulminante, com 48 casos dos 74 notificados para todos os biológico e, insuficiência hepática com 158 casos, foram associados com o rituximabe. Lesão hepática induzida por fármaco foi desproporcional apenas para tocilizumabe (15 casos) e necrose hepática apenas com anakinra (5 casos). Insuficiência hepática aguda se destacou para anakinra (3 casos) e rituximabe (60 casos).

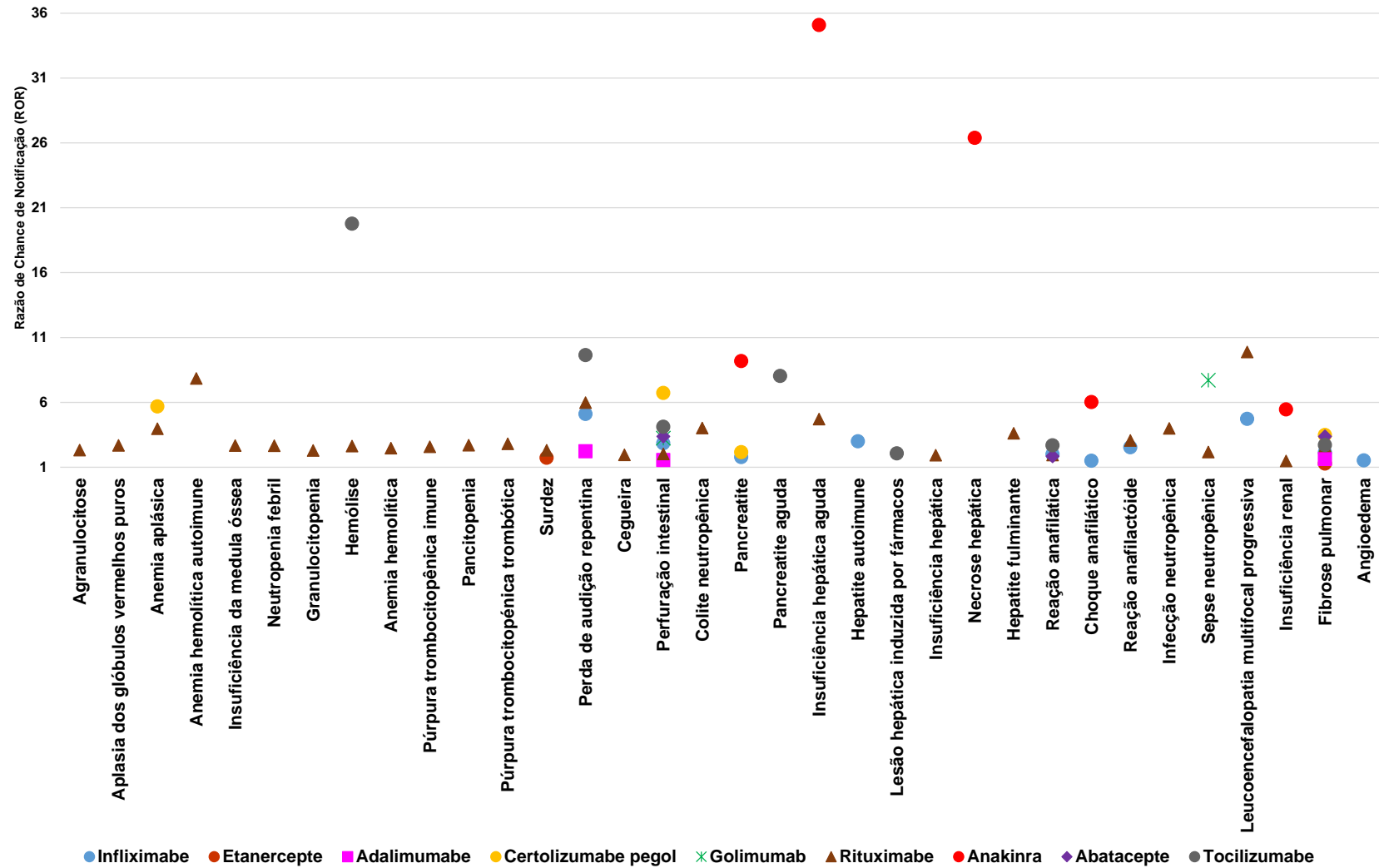
Entre os problemas relacionados com “Afecções do ouvido e do labirinto”, perda auditiva repentina foi associada com tocilizumabe, rituximabe, infliximabe e adalimumabe e, surdez com rituximabe e etanercepte. No primeiro, a maioria das notificações foi para adalimumabe (26 casos), enquanto que no segundo, etanercepte predominou (145 casos).

Os sinais relacionados com “Infecções e infestações”, foram para infecção neutropênica associado com rituximabe, com 22 dos 24 casos notificados com os medicamentos biológicos. Sepsis neutropênica foi destacada para golimumabe e rituximabe com 4 e 87 casos respectivamente. Leucoencefalopatia multifocal progressiva foi associada com rituximabe (504 casos) e infliximabe (30 casos).

Insuficiência renal foi desproporcional para anakinra (14 casos) e rituximabe (277 casos) em “Doenças renais e urinárias”. Cegueira foi associada ao rituximabe com 54 casos e, Angioedema ao infliximabe com 130 casos.

O GRÁFICO 6, mostra todos os DMEs associados desproporcionalmente aos MMCDs biológicos. O principal destaque foi para o rituximabe, predominando com 27 sinais dos 63 detectados. Este gráfico mostrou o menor valor de ROR, quando um mesmo sinal de segurança foi destacado em mais de um subgrupo analisado. As tabelas com todos os valores de ROR e IC95% por subgrupo, foram disponibilizadas nos APÊNDICES 5, 6 e 7.

GRÁFICO 6 - EVENTOS MÉDICOS DESIGNADOS (DME) ASSOCIADOS COM OS MMCDs BIOLÓGICOS



FONTE: O autor (2017)

Verificou-se que em geral, os sinais envolvendo eventos graves como os DMEs, apresentaram número de casos raros quando comparado com o total desses eventos notificados no FAERS (APÊNDICE 8).

A maior frequência foi identificada para rituximabe e leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML), com 10% das notificações reportadas para este evento adverso. Revisão da literatura tem mostrado que pacientes imunodeprimidos tem apresentado maior suscetibilidade de ocorrência de PML, e que nos casos onde foi observado esse evento em uso do rituximabe, os pacientes estavam em uso de medicação imunossupressora. No entanto também identificamos associação deste evento com infliximabe, podendo indicar que os MMCDs biológicos podem estar aumentando o risco de PML em pacientes com doenças autoimunes, uma vez que infliximabe é de uso predominante em doenças autoimunes. Essa ocorrência com infliximabe ainda é baixa, mas alerta para a necessidade de monitoramento cuidadoso e intenso dos casos de PML associados com MMCDs biológicos. (WOODRICK; RUDERMAN, 2011; MOTA *et al.*, 2015).

### 5.3 DETECÇÃO DE SINAIS DE SEGURANÇA DESCONHECIDOS POR COMPARAÇÃO COM A BULA

A busca manual por eventos adversos descritos nas bulas dos MMCDs biológicos, resultou em 597 PTs, agrupados em 349 HLTs, e 157 HLGTs, pertencentes a 26 SOC.

Dos 1.223 eventos adversos de relevância clínica associados com os MMCDs, apenas 203 foram iguais aos da bula quando comparados no nível PT, ficando 1.020 eventos, sem correspondência. Entretanto desses 1.020, 492 eventos apresentavam o mesmo termo HLT dos termos descritos nas bulas, ficando 528 eventos sem HLTs iguais. Ao comparar no nível HLGT, 211 evento adversos não foram iguais aos da bula. Em uma análise final, comparando os eventos destacados nos sinais a nível de SOC com os encontrados nas bulas, também nesse mesmo nível, apenas 1 evento adverso não apresentou o mesmo SOC.

Esse único evento sem correspondência em qualquer um dos níveis de termos disponibilizados no MedDRA, foi o SOC “Problemas de Produto”, sendo destacado o evento “deslocação do dispositivo”. Este apresentou desproporcionalidade estatisticamente significativa relacionada com o medicamento

adalimumabe (ROR: 2,95, 95%IC: 1,85-4,71), com 96 casos notificados e, com o medicamento tocilizumabe (ROR: 5,54, 95%IC: 2,28-13,44), com 10 casos. Para ambos os medicamentos o sinal foi detectado no grupo de pacientes entre 65 e 74 anos.

Um problema semelhante, relacionado com a qualidade da caneta de injeção do adalimumabe foi detectado pelo Comitê de Avaliação de Risco da EMA, em suas análises periódicas do sistema de notificação espontânea da Europa, em dezembro de 2013. Em uma análise mais detalhada não foi evidenciado risco clínico significativo. Mesmo assim, foi publicado um texto esclarecendo o melhor manejo do dispositivo e solicitado ao fabricante a inclusão do texto na bula do paciente.(EMA, 2013). Foi observado que a desproporcionalidade entre esse evento e os medicamentos adalimumabe e tocilizumabe, foi destacada na população mais idosa, que pode estar apresentando maior dificuldade em manusear os dispositivos, sendo necessário maior investigação sobre o impacto clínico desse sinal.

Encontramos dificuldades na busca por sinais de segurança desconhecidos, devido ao grande número de sinais destacados e, principalmente pela falta de uma lista padronizada com dicionários especializados, contendo todos as reações adversas já identificadas com os MMCDs biológicos. A maioria das bulas publicadas pela EMA, traziam uma tabela com os nomes das reações adversas padronizadas pelo termo PT de acordo com o dicionário MedDRA, entretanto, outras reações não relacionados na tabelas estavam descritos em outras partes da bula. As bulas publicadas pelo FDA geralmente não informavam o nível do termo descrito.

A realização de uma busca manual, também interfere na especificidade do resultado obtido, sendo exaustiva quando analisado vários medicamentos. Essas dificuldades foram abordadas no guia de boas práticas de detecção de sinais, que recomendou a necessidade da elaboração e atualizações constante de listas com as reações adversas padronizadas, já associadas com os medicamentos. Essas listas poderiam ser facilmente correlacionada com os achados das análises de desproporcionalidades, agilizando a detecção precoce de novos sinais de segurança (WISNIEWSKI *et al.*, 2016).

Uma comparação entre os sinais obtidos e dados de revisões sistemáticas, direcionadas para a detecção de eventos adversos de relevância clínica e padronizados por dicionários oficiais, podem fornecer análises mais detalhadas de

possíveis sinais desconhecidos relacionados com esses medicamentos, em pesquisas futuras.

#### 5.4 LIMITAÇÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O nosso estudo não possibilitou estimar a taxa de risco dos MMCDs biológicos, por não utilizar informações sobre a taxa da ocorrência de eventos adversos, mas somente sobre a notificação desses eventos. E apesar do banco de dados FAERS ser reconhecido por detectar associações clínicas importantes, limitações inerentes à metodologia utilizada precisam ser consideradas na análise dos resultados. (BATE; EVANS, 2009; SAKAEDA *et al.*, 2013; MICHEL *et al.*, 2017).

O uso de medidas de desproporcionalidades é considerado um método quantitativo, auxiliar a uma avaliação tradicional (análise individual de cada notificação), que destaca as notificações com maior probabilidade de associação real entre o medicamento e o evento adverso notificado, portanto está sujeito a detecção de sinais falsos positivos ou negativos. (HAUBEN *et al.*, 2005; POLUZZI *et al.*, 2012).

Mesmo as medidas de desproporcionalidades sendo utilizadas a várias décadas, ainda existem muitos debates quanto a melhor forma de detectar e priorizar os sinais de segurança de relevância clínica, com várias publicações recentes. Neste estudo, a desproporcionalidade foi obtida pelo cálculo de ROR, considerado uma medida com boa performance na detecção precoce dos sinais, entretanto também tem sido observado que quando comparado com os outros métodos, o cálculo de ROR detecta um maior número de sinais do que os outros. (VAN PUIJENBROEK *et al.*, 2002; ROTHMAN; LANES; SACKS, 2004; GUO *et al.*, 2008; SAKAEDA *et al.*, 2013; CANDORE *et al.*, 2015).

A subnotificação é uma limitação importante das análises de desproporcionalidade entre as notificações, principalmente por impactar no tempo de detecção dos sinais, podendo atrasar a identificação de problemas importantes de segurança. Ela também pode alterar a proporcionalidade entre as notificações, pois os medicamentos podem ter diferentes taxas de subnotificações (FLETCHER, 1991; HAZELL; SHAKIR, 2006). Entretanto no nosso estudo, essa limitação pode ter tido pouca influência no número de sinais detectados, pois a variação nas taxas de subnotificação é considerada pequena, principalmente entre medicamentos da mesma classe ou com indicações similares (PIERFITTE *et al.*, 1999), e o uso dos

métodos de desproporcionalidade pode diminuir também esse viés, pois ele também pode ocorrer com os outros medicamentos utilizados no grupo comparador (VAN DER HEIJDEN *et al.*, 2002).

Outra limitação na análise de notificações espontâneas, é o efeito Weber, no qual há um aumento na proporção de RAMs notificadas, relacionadas com medicamentos novos. Esses medicamentos apresentam poucas informações sobre sua segurança na prática clínica, tendo maior atenção dos profissionais de saúde, das agências reguladoras e dos consumidores. Esse efeito é mais relevante nos primeiros dois anos de comercialização e pode variar dependendo do tipo de medicamento (HARTNELL; WILSON, 2004). Apesar dos diferentes tempos de comercialização entre os MMCDs biológicos neste estudo, todos eles foram aprovados a mais de 5 anos, portanto não são considerados medicamentos novos. Assim é possível que o efeito Weber tenha tido pouca influência sobre os nossos dados. Além disso, esse efeito não tem sido mais evidenciado para maioria dos medicamentos reportados no FAERS (HOFFMAN *et al.*, 2014).

O efeito de notoriedade ou viés de notificação, pode ter sido o de maior impacto nos nossos resultados. Esse efeito ocorre principalmente por publicações de alertas de segurança, em relação a uma suspeita de RAM associado com um determinado medicamento. Esse alerta pode induzir a maior notificação dessa RAM, superestimando a desproporcionalidade (o valor de ROR). Essa notoriedade também pode criar o “efeito cascata”, que é o aumento da notificação da mesma RAM para todos os outros medicamentos da mesma classe farmacológica do medicamento suspeito (PARIENTE *et al.*, 2007). As diversas questões de segurança ainda não bem estabelecidas em relação aos MMCDs biológicos, contribuem para que ainda ocorra constantes publicações de alertas de segurança em relação a eles, podendo ter resultado na detecção de sinais falso positivos.

Além dessas limitações que podem estar superestimando o número de sinais que detectamos, podemos destacar também a dificuldade em determinar a causalidade entre o uso de medicamentos biológicos e a ocorrência de RAMs, uma vez que esses medicamentos são muito utilizados no manejo de doenças graves, sujeito a muitos fatores de confundimento. A complexidade estrutural e farmacológica dessas moléculas também dificulta conclusões sobre a relação causal, contribuindo assim para muitas questões de segurança não bem esclarecidos e/ou desconhecidos. (GIEZEN; MANTEL-TEEUWISSE; LEUFKENS, 2009; DIXIT *et al.*, 2010).



Por último, apesar do software MSAccess ser um ótimo gerenciador de dados (sendo utilizado pelo centro de farmacovigilância da Holanda), ele apresenta uma limitação de tamanho de arquivo (máximo 2GB). Essa limitação dificultou as análises de grandes volumes de dados, como os disponibilizados pelo FAERS, sendo necessário várias repetições das etapas de preparação dos dados, realizadas em arquivos menores, que foram unificados depois. Por isso recomendamos para explorações futuras, o uso de outros softwares indicados no website do FDA, que podem ser mais adequados para a análise de grandes bancos de dados.

## 6 CONCLUSÃO

A eficácia dos medicamentos biológicos tem contribuído para seu crescente uso, o que aumenta as preocupações em relação a segurança dessas moléculas, que em decorrência de suas características peculiares, necessitam de constantes reavaliações da relação risco/benefício.

O diferencial desse trabalho foi mostrar o perfil de segurança dos nove medicamentos biológicos aprovados no tratamento da AR, sob a perspectiva das notificações espontâneas de relevância clínica, registradas em um grande banco de dados, com alto poder estatístico e, reconhecidos por destacar associações importantes.

Os perfis encontrados, como a maior frequência de sinais de segurança, para o infliximabe e o rituximabe, devem ser analisados com precaução, considerando as limitações inerentes desse tipo de estudo. Os resultados devem ser vistos como geradores de hipóteses, estimulando pesquisas específicas que contribuam com um manejo adequado e seguro das doenças reumáticas.

São necessários mais estudos para verificar reais diferenças no risco de desenvolvimento de RAMs graves entre os diferentes MMCDs biológicos. Entretanto, até o momento, a relação risco/benefício dos medicamentos biológicos analisados, parecem permanecer favorável, considerando a raridade dos eventos adversos de maior importância em farmacovigilância detectados para esses medicamentos e a alta eficácia deles no controle de doenças graves.

A farmacovigilância dos medicamentos biológicos é muito mais complexa quando comparada com a de pequenas moléculas obtidas por síntese química, principalmente pela gravidade das doenças para as quais esses medicamentos são indicados, sendo difícil avaliar a causalidade. Assim, a maior participação dos profissionais de saúde e da população no processo de notificações espontâneas dos MMCDs biológicos, ganha uma dimensão maior, sendo essencial para o acúmulo de dados que podem corroborar com os sinais detectados e que também podem diminuir o tempo para detecção de novos sinais, contribuindo com o uso racional desses medicamentos.

## REFERÊNCIAS

- ALETAHA, D. et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*, v. 69, n. 9, p.1580-8, 2010.
- ALOMAR, M. J. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). *Saudi Pharm J*, v. 22, n. 2, p.83-94, 2014.
- ALVES, C.; MACEDO, A. F.; MARQUES, F. B. Sources of information used by regulatory agencies on the generation of drug safety alerts. *Eur J Clin Pharmacol*, v. 69, n. 12, p.2083-94, 2013.
- AMAYA-AMAYA J, R.-V. A., MANTILLA RD, ANAYA JM. Autoimmunity: From bench to bedside. . In: ROSARIO, U. D. (Ed.). *Rheumatoid Arthritis*. Bogota', Colombia: 2013. p. 653–682.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretrizes para o Gerenciamento do Risco em Farmacovigilância. Disponível em:<[http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/4140a10047cd94dc9845fed498087ae1/Diretrizes\\_para\\_o\\_GRFV.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/4140a10047cd94dc9845fed498087ae1/Diretrizes_para_o_GRFV.pdf?MOD=AJPERES)> Acesso em:10 mai. 2015.
- ARONSON, J. K.; FERNER, R. E. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. *Bmj*, v. 327, n. 7425, p.1222-5, 2003.
- ARONSON, J. K.; FERNER, R. E. Clarification of terminology in drug safety. *Drug Saf*, v. 28, n. 10, p.851-70, 2005.
- BANAHAN, B. F. Segurança do medicamento e farmacovigilância. YI YANG, D.W. In: *Compreendendo a farmacoepidemiologia*. Tradução Celeste Inthy Porto Alegre: AMGH, 2013.
- BATE, A.; EVANS, S. J. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, v. 18, n. 6, p.427-36, 2009.
- BATE, A. et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacol*, v. 54, n. 4, p.315-21, 1998.
- BATE, A. et al. A data mining approach for signal detection and analysis. *Drug Saf*, v. 25, n. 6, p.393-7, 2002.
- BERGVALL, T.; NOREN, G. N.; LINDQUIST, M. vigiGrade: a tool to identify well-documented individual case reports and highlight systematic data quality issues. *Drug Saf*, v. 37, n. 1, p.65-77, 2014.
- BLENKINSOPP, A. et al. Patient reporting of suspected adverse drug reactions: a review of published literature and international experience. *Br J Clin Pharmacol*, v. 63, n. 2, p.148-156, 2007.

BRASIL. PORTARIA SAS/MS n. 996, de 30 de setembro de 2015. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Artrite Reumatoide. Disponível em:<<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/marco/08/pcdt-Artrite-Reumat--ide---Portaria-SAS-996-PCDT-AR-30-09-2015.pdf>> Acesso em:10 nov. 2015.

BRENNAN, F. R. et al. Preclinical safety testing of biotechnology-derived pharmaceuticals: understanding the issues and addressing the challenges. *Mol Biotechnol*, v. 27, n. 1, p.59-74, 2004.

BUCH, M. H. et al. Reporting of long-term extension studies: lack of consistency calls for consensus. *Ann Rheum Dis*, v. 70, n. 6, p.886-90, 2011.

CANDORE, G. et al. Comparison of statistical signal detection methods within and across spontaneous reporting databases. *Drug Saf*, v. 38, n. 6, p.577-87, 2015.

CHOY, E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, v. 51 Suppl 5, n., p.v3-11, 2012.

CLINICALTRIALS.GOV. A service of the U.S. National Institutes of Health. Disponível em:<<https://clinicaltrials.gov/>> Acesso em:20 jan. 2016.

COHEN, S. B. et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*, v. 54, n. 9, p.2793-806, 2006.

COLOMA, P. M. et al. Postmarketing safety surveillance : where does signal detection using electronic healthcare records fit into the big picture? *Drug Saf*, v. 36, n. 3, p.183-97, 2013.

CUTRONEO, P. M. et al. Safety profile of biological medicines as compared with non-biologicals: an analysis of the italian spontaneous reporting system database. *Drug Saf*, v. 37, n. 11, p.961-70, 2014.

DEMORUELLE, M. K.; DEANE, K. D.; HOLERS, V. M. When and where does inflammation begin in rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol*, v. 26, n. 1, p.64-71, 2014.

DIAS, M. F. STORPIRTIS, S. Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica. . In: (Ed.). *Introdução a Farmacovigilância*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p. 528.

DIXIT, R. et al. Challenges of general safety evaluations of biologics compared to small molecule pharmaceuticals in animal models. *Expert Opin Drug Discov*, v. 5, n. 1, p.79-94, 2010.

DRUGBANK. Drug & Drug Target Database. Disponível em:<<http://www.drugbank.ca/>> Acesso em:20 jan. 2016.

DRUGS.COM. Drug Index A to Z. Disponível em:<<http://www.drugs.com/>> Acesso em:15 jan. 2016.

DUMOUCHEL, W. Bayesian Data Mining in Large Frequency Tables, with an Application to the FDA Spontaneous Reporting System. *The American Statistician*, v. 53, n. 3, p.177-190, 1999.

EDWARDS, I. R.; ARONSON, J. K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*, v. 356, n. 9237, p.1255-9, 2000.

EMA. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. CHMP Guideline on detection and management of duplicate individual cases and Individual Case Safety Reports (ICSRs). Disponível em:<[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2012/06/WC500129037.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/06/WC500129037.pdf)> Acesso em: 20 fev. 2016.

EMA. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 4-7 November 2013. Disponível em:<[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Minutes/2013/12/WC500158393.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2013/12/WC500158393.pdf)> Acesso em:15 jan. 2017.

EMA. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. European public assessment reports. Disponível em:<[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)> Acesso em:18 dez. 2015.

EMA. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. 19.1 IME list. Disponível em:<[https://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwi6rPO0jKbRAhUHLpAKHcnJDbAQFggdMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fdocs%2Fen\\_GB%2Fdocument\\_library%2FOther%2F2016%2F06%2FWC500208836.xls&usq=AFQjCNHsKdGOg0Q3JSyeekv7DlwZlOx0fQ](https://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwi6rPO0jKbRAhUHLpAKHcnJDbAQFggdMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fdocs%2Fen_GB%2Fdocument_library%2FOther%2F2016%2F06%2FWC500208836.xls&usq=AFQjCNHsKdGOg0Q3JSyeekv7DlwZlOx0fQ)> Acesso em:15 out. 2016.

EMA. EUROPEAN MEDICINES AGENCY . Designated Medical Event (DME) list. Disponível em:<[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000587.jsp&mid=WC0b01ac0580727d1b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000587.jsp&mid=WC0b01ac0580727d1b)> Acesso em:15 out. 2016.

EMA. EUROPEAN MEDICINES AGENCY . European public assessment reports. Disponível em:<[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)> Acesso em:30 set. 2016.

EMA. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Inclusion/exclusion criteria for the “Important Medical Events” list. Disponível em:<[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2016/08/WC500212100.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/08/WC500212100.pdf)> Acesso em:15 out. 2016.

FDA. U.S. Food and Drug Administration - FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) Electronic Submissions. Disponível em:<<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm115894.htm>> Acesso em:10 out. 2015.

FDA. U.S. Food and Drug Administration. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): Latest Quarterly Data Files. Disponível em:<<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm082193.htm>> Acesso em:10 out. 2015.

FDA. U.S. Food and Drug Administration. Questions and Answers on FDA's Adverse Event Reporting System (FAERS). Disponível em:<<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/default.htm>> Acesso em:02 out. 2015.

FDA. U.S FOOD & DRUG ADMINISTRATION. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. Disponível em:<<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>> Acesso em:30 set. 2016.

FDA. U.S Food and Drug Administration. Drugs@FDA. Disponível em:<<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>> Acesso em:20 jan. 2016.

FEELY, M. G.; O'DELL, J. R. Update on the use of conventional disease-modifying antirheumatic drugs in the management of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*, v. 22, n. 3, p.316-20, 2010.

FERNER, R. E.; ARONSON, J. K. EIDOS: a mechanistic classification of adverse drug effects. *Drug Saf*, v. 33, n. 1, p.15-23, 2010.

FLETCHER, A. P. Spontaneous adverse drug reaction reporting vs event monitoring: a comparison. *J R Soc Med*, v. 84, n. 6, p.341-4, 1991.

GENERICDRUGS. Therapeutic equivalent brand and generic drugs. Disponível em:<<http://www.ndrugs.com/>> Acesso em:20 jan. 2016.

GIEZEN, T. J.; MANTEL-TEEUWISSE, A. K.; LEUFKENS, H. G. Pharmacovigilance of biopharmaceuticals: challenges remain. *Drug Saf*, v. 32, n. 10, p.811-7, 2009.

GIEZEN, T. J. et al. Mapping the safety profile of biologicals: a disproportionality analysis using the WHO adverse drug reaction database, Vigibase. *Drug Saf*, v. 33, n. 10, p.865-78, 2010.

GIEZEN, T. J. et al. Safety-related regulatory actions for biologicals approved in the United States and the European Union. *Jama*, v. 300, n. 16, p.1887-96, 2008.

GIEZEN, T. J. et al. Evaluation of post-authorization safety studies in the first cohort of EU Risk Management Plans at time of regulatory approval. *Drug Saf*, v. 32, n. 12, p.1175-87, 2009.

GOEL, N.; CHANCE, K. Biosimilars in rheumatology: understanding the rigor of their development. *Rheumatology (Oxford)*, v., n., 2016.

GOELDNER, I. S., T. L.; REASON, I. T. D. M. . Artrite reumatoide uma visão atual. *J Bras Patol Med Lab*, v. 47, n. 5, p.495-503, 2011.

GOULD, A. L. Practical pharmacovigilance analysis strategies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, v. 12, n. 7, p.559-74, 2003.

GUO, J. J. et al. Comparison of sensitivity and timing of early signal detection of four frequently used signal detection methods: An empirical study based on the US FDA adverse event reporting system database. *Pharmaceutical Medicine*, v. 22, n. 6, p.359, 2008.

HADI, M. A. et al. Pharmacovigilance: pharmacists's perspective on spontaneous adverse drug reaction reporting. *Integrated Pharmacy Research and Practice*, v. 6, n., p.91-98, 2017.

HAMMOND, I. W. et al. Database size and power to detect safety signals in pharmacovigilance. *Expert Opin Drug Saf*, v. 6, n. 6, p.713-21, 2007.

HARMARK, L.; VAN GROOTHEEST, A. C. Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives. *Eur J Clin Pharmacol*, v. 64, n. 8, p.743-52, 2008.

HARTNELL, N. R.; WILSON, J. P. Replication of the Weber effect using postmarketing adverse event reports voluntarily submitted to the United States Food and Drug Administration. *Pharmacotherapy*, v. 24, n. 6, p.743-9, 2004.

HAUBEN, M. Application of an empiric Bayesian data mining algorithm to reports of pancreatitis associated with atypical antipsychotics. *Pharmacotherapy*, v. 24, n. 9, p.1122-9, 2004.

HAUBEN, M.; ARONSON, J. K. Defining "signal" and its subtypes in pharmacovigilance based on a systematic review of previous definitions. *Drug Saf*, v. 32, n. 2, p.99-110, 2009.

HAUBEN, M. et al. The role of data mining in pharmacovigilance. *Expert Opin Drug Saf*, v. 4, n. 5, p.929-48, 2005.

HAUBEN, M.; NOREN, G. N. A decade of data mining and still counting. *Drug Saf*, v. 33, n. 7, p.527-34, 2010.

HAUBEN, M. et al. "Extreme duplication" in the US FDA Adverse Events Reporting System database. *Drug Saf*, v. 30, n. 6, p.551-4, 2007.

HAZELL, L.; SHAKIR, S. A. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf*, v. 29, n. 5, p.385-96, 2006.

HEIAT, A.; GROSS, C. P.; KRUMHOLZ, H. M. Representation of the elderly, women, and minorities in heart failure clinical trials. *Arch Intern Med*, v. 162, n. 15, p.1682-8, 2002.

HERNÁNDEZ, M. V.; MEINER, M.; SANMARTÍ, R. Lesiones cutáneas y terapia biológica con antagonistas del factor de necrosis tumoral. *Reumatología Clínica*, v. 9, n. 1, p.53-61, 2013.

HOCHBERG, A. M.; HAUBEN, M. Time-to-signal comparison for drug safety data-mining algorithms vs. traditional signaling criteria. *Clin Pharmacol Ther*, v. 85, n. 6, p.600-6, 2009.

HOCHBERG, A. M. R.; STEPHANIE J.; PEARSON, RONALD K.; O'HARA, DONALD J.; HALL, KEVIN Using Data Mining to Predict Safety Actions From FDA Adverse Event Reporting System Data. *Drug Information Journal*, v. 41, n., p.633–643, 2007.

HOFFMAN, K. B. et al. The Weber Effect and the United States Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS): Analysis of Sixty-Two Drugs Approved from 2006 to 2010. *Drug Saf*, v. 37, n. 4, p.283-294, 2014.

ICH. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports Message Specification (ICH ICSR DTD Version 2.1) Disponível em:<<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/ElectronicSubmissions/UCM149932.pdf>> Acesso em:06 jun. 2015.

ICH. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION . Introductory Guide MedDRA Version 19.1. Disponível em:<[http://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide\\_19\\_1\\_english.pdf](http://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_19_1_english.pdf)> Acesso em:10 out.2016.

IMBODEN, J. B. The immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Annu Rev Pathol*, v. 4, n., p.417-34, 2009.

ISO. International Organization for Standardization - Country Codes - ISO 3166. Disponível em:<[http://www.iso.org/iso/home/standards/country\\_codes.htm](http://www.iso.org/iso/home/standards/country_codes.htm)> Acesso em:15 nov. 2015.

JEETU, G.; ANUSHA, G. Pharmacovigilance: a worldwide master key for drug safety monitoring. *J Young Pharm*, v. 2, n. 3, p.315-20, 2010.

KASI, P. M. et al. Clinical review: Serious adverse events associated with the use of rituximab - a critical care perspective. *Critical Care*, v. 16, n. 4, p.231-231, 2012.

KUMAR, P.; BANIK, S. Pharmacotherapy options in rheumatoid arthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*, v. 6, n., p.35-43, 2013.

LAPEYRE-MESTRE, M. et al. Pharmacoepidemiology studies: what levels of evidence and how can they be reached? *Therapie*, v. 68, n. 4, p.241-52, 2013.

LARD, L. R. et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med*, v. 111, n. 6, p.446-51, 2001.

LENZ, W. Malformations caused by drugs in pregnancy. *Am J Dis Child*, v. 112, n. 2, p.99-106, 1966.



LINDQUIST, M. Data quality management in pharmacovigilance. *Drug Saf*, v. 27, n. 12, p.857-70, 2004.

LIU, M. et al. Comparative analysis of pharmacovigilance methods in the detection of adverse drug reactions using electronic medical records. *J Am Med Inform Assoc*, v. 20, n. 3, p.420-6, 2013.

MAXIMIND. ISO 3166 Country Codes with Associated Continent. Disponível em:<[http://dev.maxmind.com/geoip/legacy/codes/country\\_continent/](http://dev.maxmind.com/geoip/legacy/codes/country_continent/)> Acesso em:12/12/2016.

MCINNES , I. B.; SCHETT , G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*, v. 365, n. 23, p.2205-2219, 2011.

MENDES, D.; ALVES, C.; BATEL-MARQUES, F. Safety profiles of adalimumab, etanercept and infliximab: a pharmacovigilance study using a measure of disproportionality in a database of spontaneously reported adverse events. *J Clin Pharm Ther*, v. 39, n. 3, p.307-13, 2014.

MERTENS, M.; SINGH, J. A. Anakinra for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*, v., n. 1, p.Cd005121, 2009.

MEYBOOM, R. H. et al. Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Saf*, v. 17, n. 6, p.374-89, 1997.

MICHEL, C. et al. Can Disproportionality Analysis of Post-marketing Case Reports be Used for Comparison of Drug Safety Profiles? *Clin Drug Investig*, v., n., 2017.

MITOMA, H. et al. Molecular mechanisms of action of anti-TNF-alpha agents - Comparison among therapeutic TNF-alpha antagonists. *Cytokine*, v., n., 2016.

MORELAND, L. W. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med*, v. 337, n. 3, p.141-7, 1997.

MOTA, L. M. H. D. et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 51, n., p.207-219, 2011.

MOTA, L. M. H. D. et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 52, n., p.152-174, 2012.

MOTA, L. M. H. D. et al. Segurança do uso de terapias biológicas para o tratamento de artrite reumatoide e espondiloartrites. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 55, n., p.281-309, 2015.

NARANJO, C. A. et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*, v. 30, n. 2, p.239-45, 1981.

NAVARRO, G. et al. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of efficacy and selected clinical conundrums. *Semin Arthritis Rheum*, v. 43, n. 4, p.458-69, 2014.

NOMURA, K. et al. Effect of database profile variation on drug safety assessment: an analysis of spontaneous adverse event reports of Japanese cases. *Drug Des Devel Ther*, v. 9, n., p.3031-41, 2015.

NORWOOD, P. K.; SAMPSON, A. R. A statistical methodology for postmarketing surveillance of adverse drug reaction reports. *Stat Med*, v. 7, n. 10, p.1023-30, 1988.

OFFICE. Importar ou vincular dados em um arquivo de texto. Disponível em:<<https://support.office.com/pt-br/article/Importar-ou-vincular-dados-em-um-arquivo-de-texto-d6973101-9547-4315-a8f8-02911b549306>> Acesso em:15 out. 2015.

OFFICE. Localizar, ocultar ou eliminar dados duplicados. Disponível em:<<https://support.office.com/pt-br/article/Localizar-ocultar-ou-eliminar-dados-duplicados-3cc805a2-2a13-4439-b0d3-6b23c7d60fbb>> Acesso em:03 fev. 2016.

OMS. International drug monitoring: the role of national centres Disponível Acesso em:15 mai. 2015.

OMS. Organização Mundial da Saúde. A importância da Farmacovigilância. Departamento de Medicamentos Essenciais e Outros Medicamentos. Disponível em:<<http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/importancia.pdf>> Acesso em:20 mai. 2015.

OMS. Organização Mundial da Saúde. Segurança dos medicamentos: um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos. Disponível em:<[http://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_docman&task=cat\\_view&Itemid=423&gid=959&orderby=dmdate\\_published&asc=DESC](http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_docman&task=cat_view&Itemid=423&gid=959&orderby=dmdate_published&asc=DESC)> Acesso em:20 mai. 2015.

PARIENTE, A. et al. Impact of safety alerts on measures of disproportionality in spontaneous reporting databases: the notoriety bias. *Drug Saf*, v. 30, n. 10, p.891-8, 2007.

PIERFITTE, C. et al. Is reporting rate a good predictor of risks associated with drugs? *Br J Clin Pharmacol*, v. 47, n. 3, p.329-31, 1999.

PINCUS, T. Rheumatoid arthritis: a medical emergency? *Scand J Rheumatol Suppl*, v. 100, n., p.21-30, 1994.

POLUZZI, E. et al. Data Mining Techniques in Pharmacovigilance: Analysis of the Publicly Accessible FDA Adverse Event Reporting System (AERS). v., n., 2012.

PRETE, M. et al. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. *Autoimmun Rev*, v. 11, n. 2, p.123-31, 2011.

RAASCHOU, P. et al. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor treatment, and risk of squamous cell and basal cell skin cancer: cohort study based on nationwide prospectively recorded data from Sweden. *Bmj*, v. 352, n., 2016.

ROLFES, L. et al. The validity and reliability of a signal impact assessment tool. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, v. 25, n. 7, p.815-9, 2016.

ROTHMAN, K. J.; LANES, S.; SACKS, S. T. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, v. 13, n. 8, p.519-23, 2004.

SAKAEDA, T. et al. Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System. *Int J Med Sci*, v. 10, n. 7, p.796-803, 2013.

SEABROKE, S. et al. Performance of Stratified and Subgrouped Disproportionality Analyses in Spontaneous Databases. *Drug Saf*, v. 39, n. 4, p.355-64, 2016.

SEABROKE, S.; WISE, L.; WALLER, P. Development of a novel regulatory pharmacovigilance prioritisation system: an evaluation of its performance at the UK Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. *Drug Saf*, v. 36, n. 10, p.1025-32, 2013.

SIMON, L. S. Pharmacovigilance: towards a better understanding of the benefit to risk ratio. *Ann Rheum Dis*, v. 61 Suppl 2, n., p.ii88-9, 2002.

SINGH, J. A. et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*, v. 68, n. 1, p.1-26, 2016.

SINGH, J. A. et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*, v., n. 2, p.Cd008794, 2011.

SMOLEN, J. S.; ALETAHA, D.; MCINNES, I. B. Rheumatoid arthritis. *Lancet*, v., n., 2016.

SMOLEN, J. S. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. v. 75, n. 1, p.3-15, 2016.

SMOLEN, J. S. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*, v. 69, n. 6, p.964-75, 2010.

SOLOMON, D. H. et al. Treat to Target in Rheumatoid Arthritis: Fact, Fiction or Hypothesis? *Arthritis Rheumatol*, v. 66, n. 4, p.775-782, 2014.

STROM, B. L.; MELMON, K. L.; MIETTINEN, O. S. Post-marketing studies of drug efficacy: why? *Am J Med*, v. 78, n. 3, p.475-80, 1985.

SULING, M.; PIGEOT, I. Signal detection and monitoring based on longitudinal healthcare data. *Pharmaceutics*, v. 4, n. 4, p.607-40, 2012.

SZARFMAN, A.; MACHADO, S. G.; O'NEILL, R. T. Use of screening algorithms and computer systems to efficiently signal higher-than-expected combinations of drugs and events in the US FDA's spontaneous reports database. *Drug Saf*, v. 25, n. 6, p.381-92, 2002.

SZARFMAN, A.; TONNING, J. M.; DORAISWAMY, P. M. Pharmacovigilance in the 21st century: new systematic tools for an old problem. *Pharmacotherapy*, v. 24, n. 9, p.1099-104, 2004.

THEOPHILE, H. et al. Comparison of three methods (consensual expert judgement, algorithmic and probabilistic approaches) of causality assessment of adverse drug reactions: an assessment using reports made to a French pharmacovigilance centre. *Drug Saf*, v. 33, n. 11, p.1045-54, 2010.

TOBON, G. J.; YOUINOU, P.; SARAUX, A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*, v. 9, n. 5, p.A288-92, 2010.

TRACEY, D. et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther*, v. 117, n. 2, p.244-79, 2008.

VAN DER HEIJDEN, P. G. et al. On the assessment of adverse drug reactions from spontaneous reporting systems: the influence of under-reporting on odds ratios. *Stat Med*, v. 21, n. 14, p.2027-44, 2002.

VAN GROOTHEEST, K. et al. Pharmacists' role in reporting adverse drug reactions in an international perspective. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, v. 13, n. 7, p.457-64, 2004.

VAN HUNSEL, F.; PASSIER, A.; VAN GROOTHEEST, K. Comparing patients' and healthcare professionals' ADR reports after media attention: the broadcast of a Dutch television programme about the benefits and risks of statins as an example. *Br J Clin Pharmacol*, v. 67, n. 5, p.558-564, 2009.

VAN PUIJENBROEK, E.; DIEMONT, W.; VAN GROOTHEEST, K. Application of quantitative signal detection in the Dutch spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *Drug Saf*, v. 26, n. 5, p.293-301, 2003.

VAN PUIJENBROEK, E. P. et al. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, v. 11, n. 1, p.3-10, 2002.

VAN VOLLENHOVEN, R. F. et al. Longterm Safety of Rituximab: Final Report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 Years. *J Rheumatol*, v. 42, n. 10, p.1761-6, 2015.

VIVAR, N.; VAN VOLLENHOVEN, R. F. Advances in the treatment of rheumatoid arthritis. *F1000Prime Rep*, v. 6, n., p.31, 2014.

WALLER, P. et al. The reporting odds ratio versus the proportional reporting ratio: "deuce". *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, v. 13, n. 8, p.525-6; discussion 527-8, 2004.

WHO. The Importance of Pharmacovigilance - Safety monitoring of medicinal products. Disponível em:<<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4893e/s4893e.pdf>> Acesso em:15/04/2015.

WHO. World Health Organization. Pharmacovilance and safety of medicines. The World Medicines Situation 2011. Disponível em:<<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18771en/s18771en.pdf>> Acesso em:22 mai. 2015.

WHO. Pharmacovigilance Toolkit. Disponível Acesso em:05 mai. 2015.

WISE, L. et al. New approaches to drug safety: a pharmacovigilance tool kit. *Nat Rev Drug Discov*, v. 8, n. 10, p.779-82, 2009.

WISNIEWSKI, A. F. et al. Good Signal Detection Practices: Evidence from IMI PROTECT. *Drug Saf*, v. 39, n. 6, p.469-90, 2016.

WOLFE, F.; MICHAUD, K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum*, v. 56, n. 9, p.2886-95, 2007.

WONG, C. K. et al. Standardisation of the FAERS database: a systematic approach to manually recoding drug name variants. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, v. 24, n. 7, p.731-7, 2015.

WONG, M. et al. TNFalpha blockade in human diseases: mechanisms and future directions. *Clin Immunol*, v. 126, n. 2, p.121-36, 2008.

WOODRICK, R. S.; RUDERMAN, E. M. Safety of biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*, v. 7, n. 11, p.639-52, 2011.

YOO, D. H. et al. Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. *Ann Rheum Dis*, v., n., 2016.

ZARIN, D. A.; YOUNG, J. L.; WEST, J. C. Challenges to evidence-based medicine: a comparison of patients and treatments in randomized controlled trials with patients and treatments in a practice research network. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, v. 40, n. 1, p.27-35, 2005.

## APÊNDICE 1 – REMOÇÃO DE REGISTROS DUPLICADOS NO MSACCESS

A identificação e remoção dos registros duplicados seguiu as etapas descritas abaixo:

**Etapas 1:** As tabelas DEMO, DRUG, REAC, INDI, THER, OUTC, RPSR referentes a 2003-2012Q3 e 2012Q4-2016Q2, foram importadas para o MSAccess, adicionando um número de identificação que tornava único cada registro na tabela (chave primária);

**Etapas 2:** Para identificar e confirmar os registros duplicados em cada tabela, foi utilizado o Assistente para Localizar Duplicatas com cada uma delas. Foi selecionado o(s) campo(s) que poderiam apresentar duplicidade e o campo diferencial (Identificação), fornecendo uma tabela com todos os registros duplicados presentes. Os campos que apresentavam duplicidade diferiam conforme o tipo de tabela:

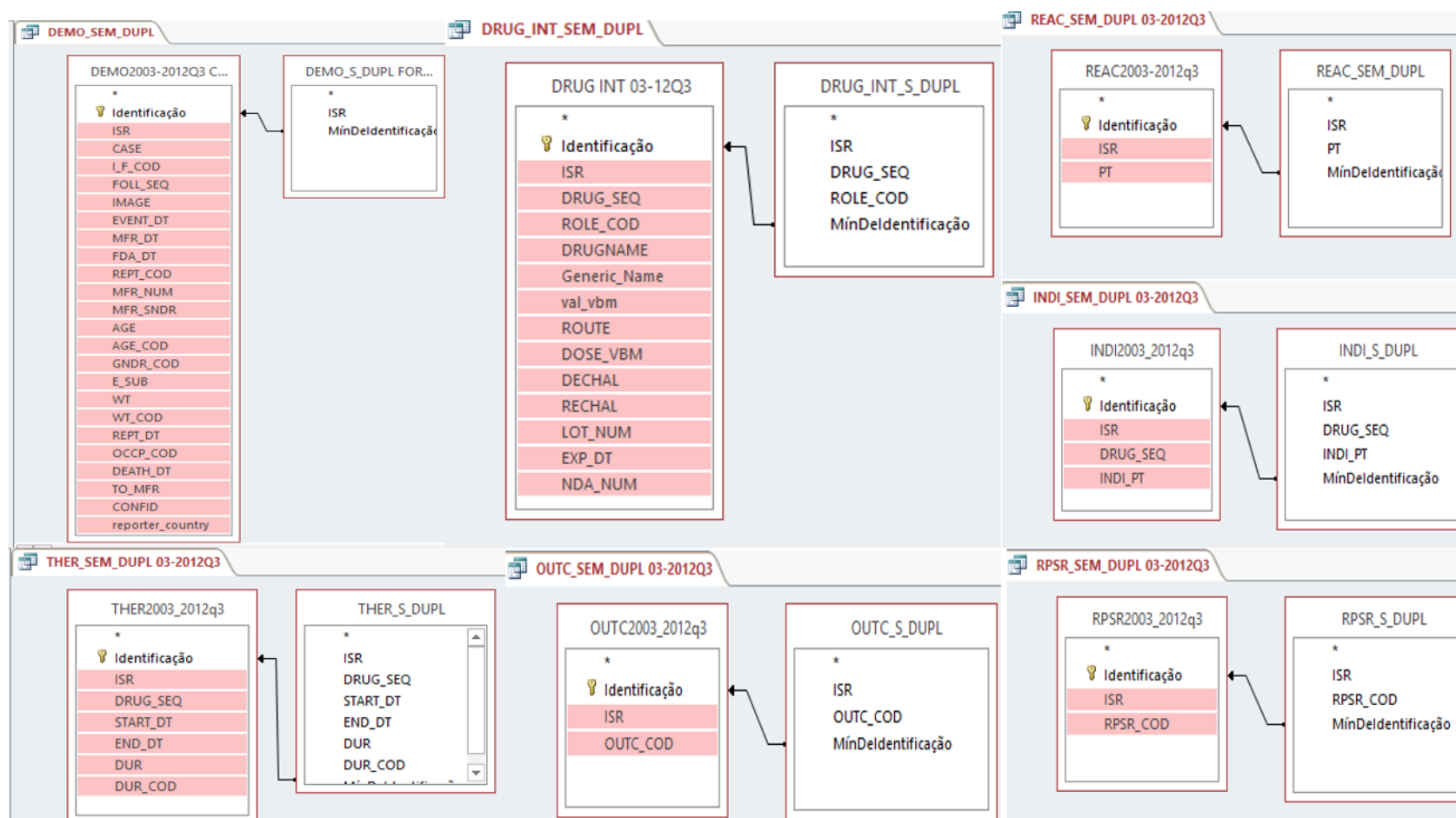
- a. DEMO: campo ISR/PRIMARYID;
- b. DRUG: campos ISR/PRIMARYID, DRUG\_SEQ, ROLE\_COD;
- c. REAC: campos ISR/PRIMARYID, PT;
- d. INDI: campos ISR/PRIMARYID, DRUG\_SEQ, INDI\_PT;
- e. OUTC: campos ISR/PRIMARYID, OUTC;
- f. RPSR: campos ISR/PRIMARYID, RPSR;

**Etapas 3:** Para remover os registros duplicados foi criado uma Consulta de Totais com cada tabela original, inserindo os campos que poderiam estar duplicados (considerando as diferenças para cada tabela conforme mostrado na etapa 2) e o campo “IDENTIFICAÇÃO”, sendo neste último campo inserido a função de agregação MIN. Esse tipo de consulta possibilitou obter todos os registros da tabela Original, selecionando o registro com menor número de identificação quando este estava duplicado;

OBS: A remoção dos registros duplicados da tabela THER foi iniciada nesta etapa, inserindo os campos ISR/PRIMARYID, START e END; e então o campo IDENTIFICAÇÃO com a função MIN.

**Etapas 4:** Cada tabela criada no passo anterior, foi relacionada com suas tabelas originais correspondentes, acrescentando todos os campos destas, obtendo tabelas sem duplicatas. A figura 1 mostra um exemplo desses relacionamentos.

FIGURA 1 – UM EXEMPLO DE MODELO DE RELACIONAMENTO PARA OBTENÇÃO DAS TABELAS SEM DUPLICATAS



FONTE: O autor (2016)

LEGENDA: DEMO (dados demográficos); DRUG (informações sobre os medicamentos notificados); INDI (indicação de uso dos medicamentos); THER (datas de início e término das terapias); REAC (reações adversas notificadas); OUTC (desfechos notificados); RPSR (origem das notificações).

## APÊNDICE 2 – REMOÇÃO DE VERSÕES ANTIGAS NO MSACCESS

Um caso pode ser identificado por mais de uma notificação, ou seja, um caso relatado pela primeira vez recebe um número de identificação (uma notificação inicial), e o mesmo caso quando acompanhado e identificado novas informações, é relatado com um novo número de identificação (notificação de acompanhamento). Essas notificações quando corretamente preenchidas apresentam o mesmo número no campo CASE na tabela DEMO. Por se referirem ao mesmo caso, a recomendação é retirar os casos repetidos ficando com última versão relatada (SAKAEDA *et al.*, 2013). Para retirar as versões antigas do mesmo caso, foi criado uma tabela de consulta no MSAccess relacionando a tabela DRUG com a tabela DEMO. E então foi realizado o processo de detecção e remoção das mesmas versões, de acordo com as etapas abaixo:

**Etapas 1:** Para identificar e verificar os casos duplicados, foi utilizado o Assistente para Localizar Duplicatas na tabela DEMO\_DRUG, inserindo os campos que poderiam estar duplicados (CASE e NOME\_PDR), e como campo diferencial foi inserido o ISR/PRIMARYID;

**Etapas 2:** A remoção das duplicatas foi realizada criando uma tabela de Consulta de Totais para a tabela DEMO\_DRUG, inserindo os campos CASE, MED\_PDR e ISR/PRIMARYID, sendo neste último aplicado a função de agregação MAX, pois o objetivo era obter todos os casos, e naqueles que estavam duplicados, obter a versão mais recente (com número de notificação maior). Como demonstrado na figura 1, esta nova tabela criada foi relacionada com a tabela DEMO\_DRUG original, para inclusão de todos os outros campos, obtendo uma nova tabela com a última versão dos casos.



### APÊNDICE 3 – REMOÇÃO DE CASOS DUPLICADOS NO MSACCESS

A realização desta fase ocorreu após a criação de uma tabela através de uma consulta relacionando a tabela DEMO\_DRUG e a tabela REAC\_SEM\_DUPL, identificada como tabela RAMs, aplicando as etapas descritas abaixo:

**Etapas 1:** Usando o Assistente para Localizar Duplicatas em cada tabela RAMs, foi inserido os campos EVENT\_DT, AGE, SEX/GNDR, REPORT\_COUNTRY, DRUGNAME, e PT, como campos que poderiam estar duplicados em um mesmo caso. Como diferencial foi inserido o campo ISR/PRIMARYID;

**Etapas 2:** Uma consulta de totais realizada no campo ISR/PRIMARYID na tabela contendo os registros duplicados, identificou o número de todas as notificações que apresentavam duplicidades nos campo avaliados;

**Etapas 3:** Para verificar e confirmar a duplicidade, a tabela contendo as notificações duplicadas foi relacionada com a tabela RAMs em pesquisa, na qual foi inserido os campos descritos na etapa 1. Esta tabela obtida foi denominada de “VERIF\_DUPL”;

**Etapas 4:** Uma consulta de totais foi realizada utilizando a tabela “VERIF\_DUPL”, aplicando a função de agregação MAX, no campo ISR/PRIMARYID. Nesta etapa foi possível selecionar dentre as notificações duplicadas, aquelas com maior ISR/PRIMARYID, obtendo a tabela identificada como “DUPL\_INTERESSE”;

**Etapas 5:** Foi criado uma tabela contendo as notificações duplicadas a serem excluídas da tabela RAMs original (tabela DUPL\_EXCL), através de uma consulta no Assistente de Consulta Localizar Não Coincidentes entre as tabelas VERIF\_DUPL e a tabela DUPL\_INTERESSE, comparando o campo ISR/PRIMARYID de cada uma;

**Etapas 6:** A tabela RAMs em pesquisa, sem duplicatas foi criada usando o Assistente de Consulta Localizar Não Coincidentes entre a tabela RAMs e a tabela DUPL\_EXCL, comparando o campo ISR/PRIMARYID de cada tabela e acrescentando todos os campos da tabela RAMs.

#### **APÊNDICE 4 – TABELA PARA CÁLCULO DE SINAIS DE SEGURANÇA NO MICROSOFT EXCEL**

A elaboração da tabela contendo as RAMs, para cálculo de ROR, foi realizada no MSAccess através de uma consulta de totais sobre a tabela contendo as RAMs relacionadas com os MMCDs biológicos, na qual foi selecionado a coluna referente às RAMs (PT\_name) e as colunas referentes a cada medicamento. Nas colunas referentes aos medicamentos foi aplicado a função de agregação “soma”. Em seguida o comando foi executado e criado uma nova tabela. O mesmo foi realizado com a tabela contendo as RAMs referentes aos outros medicamentos, na qual a função de agregação foi aplicada na coluna “OUTROS”. As duas novas tabelas criadas, foram relacionadas para acrescentar a coluna “Outros” na tabela contendo a soma de RAMs associadas aos MMCDs biológicos. Um modelo da tabela gerada para o cálculo de ROR é mostrado na FIGURA 1.

FIGURA 1-TABELA ELABORADA PARA O CALCULO DE SINAIS DE SEGURANÇA POR MEDIDA DE DESPROPORCIONALIDADE ROR

pt_name	SomaDeABT	SomaDeADA	SomaDeANA	SomaDeCPZ	SomaDeETN	SomaDeGLM	SomaDeIFX	SomaDeRTX	SomaDeTCZ	SomaDeO
Aderências abdominais	0	50	0	3	3	0	7	1	0	12
Mal-estar abdominal	1	106	0	12	74	1	16	3	7	272
Distensão abdominal	2	168	0	21	18	0	27	1	3	321
Massa abdominal	0	6	0	1	2	0	2	1	0	5
Dor abdominal	3	955	2	153	102	15	253	19	21	1494
Dor abdominal baixa	0	59	0	11	12	0	15	0	0	388
Dor abdominal alta	0	365	0	30	125	3	59	5	6	737
Rigidez abdominal	0	8	0	2	1	0	2	0	0	9
Hipersensibilidade dolorosa do	0	4	0	0	2	0	0	0	0	37
Abcesso da parede abdominal	0	3	0	1	0	0	2	0	0	1
Sonhos anormais	0	2	0	0	2	1	0	0	0	100
Fezes anormais	0	13	1	0	2	0	3	0	1	9
Trabalho de parto anormal	0	3	0	0	0	0	0	0	0	5
Perda anormal de peso	0	1	0	0	1	0	11	0	0	8
Sensação anormal no olho	0	10	0	0	1	0	3	0	0	15
Ganho anormal de peso	0	1	0	0	0	0	0	0	0	12
Gravidez abortada	0	0	0	0	1	0	1	0	0	
Aborto	0	15	0	2	9	1	10	2	1	65
Aborto incompleto	0	1	0	0	0	0	4	1	0	288
Aborto provocado	8	53	1	11	8	0	20	4	1	384
Aborto infectado	0	2	0	0	0	0	0	0	0	4
Aborto oculto	0	2	0	2	5	1	5	1	2	56
Aborto espontâneo	13	245	2	39	217	10	218	17	21	985
Aborto espontâneo complicado	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1
Ameaça de aborto	0	3	0	0	3	0	2	0	0	26
Abcesso	0	100	1	21	13	3	55	0	1	32
Abcesso bacteriano	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1

FONTE: O autor (2017)

LEGENDA: pt\_name (nome da reação adversa no nível PT de acordo com o MedDRA® versão 19.1)

## APÊNDICE 5 – EVENTOS MÉDICOS DESIGNADOS ASSOCIADOS COM RITUXIMABE

continua

Evento Médico Designado (DME)	Rituximabe ROR (IC95%)*
Agranulocitose	7,57 (4,68-12,24) <sup>a</sup> ; 6,17 (3,39-11,20) <sup>b</sup> ; 5,29 (4,01-6,98) <sup>d</sup> ; 5,67 (4,56-7,06) <sup>e</sup> ; 5,57 (1,75-17,75) <sup>f</sup> ; 4,22 (2,88-6,19) <sup>g</sup> ; 2,32 (1,53-3,51) <sup>h</sup>
Aplasia dos glóbulos vermelhos puros	2,73 (1,02-7,31) <sup>d</sup> ; 2,68 (1,39-5,17) <sup>e</sup>
Anemia aplásica	3,97 (2,05-7,69) <sup>e</sup>
Anemia hemolítica autoimune	7,85 (4,42-13,94) <sup>d</sup> ; 14,22 (9,63-21,01) <sup>e</sup> ; 8,15 (4,17-15,94) <sup>g</sup> ; 10,35 (6,63-16,17) <sup>h</sup>
Insuficiência da medula óssea	7,29 (4,34-12,17) <sup>b</sup> ; 4,91 (3,79-6,35) <sup>d</sup> ; 5,76 (4,75-7,00) <sup>e</sup> ; 4,02 (2,91-5,55) <sup>g</sup> ; 2,67 (1,92-3,69) <sup>h</sup>
Neutropenia febril	10,48 (7,94-13,82) <sup>a</sup> ; 5,84 (3,93-8,68) <sup>b</sup> ; 16,74 (6,48-43,24) <sup>c</sup> ; 5,48 (4,73-6,34) <sup>d</sup> ; 9,49 (8,55-10,53) <sup>e</sup> ; 4,70 (2,56-8,62) <sup>f</sup> ; 7,21 (6,21-8,36) <sup>g</sup> ; 5,75 (5,05-6,55) <sup>h</sup> ; 2,66 (1,35-5,24) <sup>i</sup>
Granulocitopenia	2,29 (1,32-3,95) <sup>e</sup>
Hemólise	2,63 (1,55-4,46) <sup>e</sup> ; 6,72 (3,93-11,48) <sup>g</sup>
Anemia hemolítica	2,47 (1,53-3,99) <sup>e</sup> ; 2,50 (1,34-4,67) <sup>g</sup> ; 2,57 (1,48-4,45) <sup>h</sup>
Púrpura trombocitopênica imune	9,33 (4,41-19,75) <sup>a</sup> ; 2,81 (1,46-5,42) <sup>d</sup> ; 4,60 (2,88-7,33) <sup>e</sup> ; 5,14 (2,74-9,65) <sup>g</sup> ; 2,58 (1,28-5,21) <sup>h</sup>
Pancitopenia	3,79 (2,31-6,20) <sup>a</sup> ; 4,10 (2,42-6,95) <sup>b</sup> ; 3,93 (3,24-4,77) <sup>d</sup> ; 3,83 (3,26-4,50) <sup>e</sup> ; 4,19 (2,06-8,51) <sup>f</sup> ; 2,70 (2,14-3,42) <sup>g</sup> ; 2,75 (2,24-3,37) <sup>h</sup>
Púrpura trombocitopênica trombótica	7,13 (2,65-19,17) <sup>a</sup> ; 2,81 (1,33-5,91) <sup>d</sup>
Surdez	2,31 (1,39-3,84) <sup>d</sup>
Perda de audição repentina	5,98 (2,22-16,11) <sup>d</sup>
Cegueira	1,95 (1,28-2,96) <sup>e</sup>
Perfuração intestinal	2,02 (1,01-4,06) <sup>d</sup> ; 3,24 (1,83-5,73) <sup>g</sup>
Colite neutropênica	4,02 (1,29-12,56) <sup>d</sup> ; 8,03 (3,77-17,08) <sup>e</sup> ; 11,02 (4,44-27,32) <sup>g</sup> ; 5,34 (1,68-16,98) <sup>h</sup>
Insuficiência hepática aguda	4,71 (3,28-6,77) <sup>e</sup>

## APÊNDICE 5 – EVENTOS MÉDICOS DESIGNADOS ASSOCIADOS COM RITUXIMABE

conclusão

Evento Médico Designado (DME)	Rituximabe ROR (IC95%)*
Insuficiência hepática	2,58 (2,03-3,27) <sup>e</sup> ; 2,08 (1,34-3,24) <sup>g</sup> ; 1,93 (1,35-2,75) <sup>h</sup>
Hepatite fulminante	6,44 (4,17-9,94) <sup>e</sup> ; 7,89 (3,69-16,86) <sup>g</sup> ; 3,62 (1,93-6,79) <sup>h</sup>
Reação anafilática	1,97 (1,06-3,66) <sup>a</sup> ; 1,94 (1,41-2,68) <sup>d</sup> ; 1,99 (1,39-2,85) <sup>e</sup> ; 2,02 (1,29-3,19) <sup>h</sup>
Reação anafilactóide	3,07 (1,53-6,17) <sup>d</sup>
Infecção neutropênica	16,70 (9,04-30,87) <sup>e</sup> ; 6,61 (2,08-21,00) <sup>g</sup> ; 3,99 (1,26-12,61) <sup>h</sup>
Sepse neutropênica	6,55 (2,09-20,50) <sup>b</sup> ; 2,17 (1,20-3,93) <sup>d</sup> ; 2,22 (1,26-3,92) <sup>e</sup> ; 6,88 (4,71-10,05) <sup>g</sup> ; 4,36 (2,94-6,44) <sup>h</sup>
Leucoencefalopatia multifocal progressiva	9,89 (4,40-22,25) <sup>a</sup> ; 14,45 (7,91-26,39) <sup>b</sup> ; 22,91 (19,28-27,21) <sup>d</sup> ; 21,02 (17,36-25,45) <sup>e</sup> ; 57,51 (46,72-70,80) <sup>g</sup> ; 33,49 (27,03-41,50) <sup>h</sup>
Insuficiência renal	3,37 (2,25-5,04) <sup>a</sup> ; 1,48 (1,16-1,88) <sup>d</sup>
Fibrose pulmonar	3,86 (2,53-5,88) <sup>d</sup> ; 3,97 (2,63-6,00) <sup>e</sup> ; 4,11 (2,76-6,12) <sup>g</sup> ; 2,64 (1,80-3,86) <sup>h</sup>

FONTE: O autor, 2017

LEGENDA: ROR= Razão de Chance de Notificação; MMCDs= Medicamentos Modificadores do Curso da Doença; RAM= Reação Adversa a Medicamento; Subgrupos analisados: a= feminino (18-35 anos); b= masculino (18-35 anos); c= sexo não informado (18-35 anos); d= feminino (36-64 anos); e= masculino (36-64 anos); f= sexo não informado (36-64 anos); g= feminino (65-74 anos); h= masculino (65-74 anos); i= sexo não informado (65-74 anos). \*ROR estaticamente significativo associado com MMCDs biológicos (IC95% inferior >1 e N>2), onde IC95%=intervalo de confiança e, N=número de RAMs notificadas

## APÊNDICE 6 – EVENTOS MÉDICOS DESIGNADOS ASSOCIADOS COM OS OUTROS MMCDs BIOLÓGICOS NÃO ANTI-TNF

Evento Médico Designado (DME)	Anakinra ROR (IC95%)*	Abatacepte ROR (IC95%)*	Tocilizumabe ROR (IC95%)*
Hemólise	-	-	19.77 (6.31-61.93) <sup>b</sup>
Perda de audição repentina	-	-	9.65 (3.05-30.54) <sup>g</sup>
Perfuração intestinal	-	3.38 (1.60-7.10) <sup>d</sup>	5.15 (2.84-9.33) <sup>d</sup> ; 4.12 (1.71-9.94) <sup>e</sup> ; 6.66 (3.92-11.32) <sup>g</sup>
Pancreatite	9.19 (2.95-28.63) <sup>g</sup>	-	-
Pancreatite aguda	-	-	8.03 (2.99-21.52)
Insuficiência hepática aguda	35.10 (11.15-110.52) <sup>b</sup>	-	-
Lesão hepática induzida por fármacos	-	-	2.07 (1.03-4.14) <sup>d</sup>
Necrose hepática	26.40 (8.45-82.50) <sup>a</sup>	-	-
Reação anafilática	-	3.72 (1.54-8.95) <sup>a</sup> ; 1.85 (1.18-2.90) <sup>d</sup> ; 2.72 (1.26-2.32) <sup>e</sup> ; 2.04 (1.02-4.10) <sup>g</sup>	5.05 (1.62-15.74) <sup>b</sup> ; 2.69 (1.07-2.69) <sup>d</sup> ; 3.16 (1.79-5.57) <sup>e</sup>
Choque anafilático	6.02 (1.94-18.70) <sup>d</sup>	-	-
Insuficiência renal	5.46 (3.08-9.67) <sup>e</sup>	-	-
Fibrose pulmonar	-	7.05 (3.16-15.73) <sup>e</sup> ; 5.29 (3.12-8.98) <sup>g</sup> ; 3.37 (1.26-9.00) <sup>h</sup>	2.71 (1.02-7.24) <sup>e</sup> ; 3.41 (1.93-6.04) <sup>g</sup> ; 3.30 (1.48-7.36) <sup>h</sup>

FONTE: O autor, 2017

LEGENDA: ROR= Razão de Chance de Notificação; MMCDs= Medicamentos Modificadores do Curso da Doença; RAM= Reação Adversa a Medicamento; Subgrupos analisados: a= feminino (18-35 anos); b= masculino (18-35 anos); c= sexo não informado (18-35 anos); d= feminino (36-64 anos); e= masculino (36-64 anos); f= sexo não informado (36-64 anos); g= feminino (65-74 anos); h= masculino (65-74 anos); i= sexo não informado (65-74 anos). \*ROR estaticamente significativo associado com MMCDs biológicos (IC95% inferior >1 e N>2), onde IC95%=intervalo de confiança e, N=número de RAMs notificadas

## APÊNDICE 7 – EVENTOS MÉDICOS DESIGNADOS ASSOCIADOS COM OS MMCDS BIOLÓGICOS ANTI-TNF

Evento Médico Designado (DME)	Infliximabe	Etanercepte	Adalimumabe	Certolizumabe pegol	Golimumab
Anemia aplásica	-	-	-	5,69 (1,81-17,83) <sup>a</sup>	-
Surdez	-	1,73 (1,02-2,94) <sup>h</sup>	-	-	-
Perda de audição repentina	5,10 (1,59-16,32) <sup>a</sup>	-	2,22 (1,24-3,98) <sup>d</sup>	-	-
Perfuração intestinal	6,62 (4,04-10,84) <sup>a</sup> ; 6,50 (3,95-10,69) <sup>b</sup> ; 4,04 (2,82-5,77) <sup>d</sup> ; 3,55 (2,42-5,20) <sup>e</sup> ; 2,85 (1,53-5,32) <sup>h</sup>	-	7,25 (5,36-9,81) <sup>a</sup> ; 7,16 (5,14-9,98) <sup>b</sup> ; 1,55 (1,17-2,06) <sup>d</sup> ; 1,71 (1,26-2,32) <sup>e</sup>	8,91 (4,20-18,90) <sup>a</sup> ; 7,40 (2,75-19,93) <sup>b</sup> ; 6,73 (3,49-12,98) <sup>e</sup>	3,24 (1,21-8,66) <sup>d</sup>
Pancreatite	1,78 (1,30-2,45) <sup>a</sup> ; 2,11 (1,40-3,19) <sup>g</sup>	-	-	2,16 (1,27-3,65) <sup>a</sup> ; 4,06 (1,82-9,07) <sup>h</sup>	-
Hepatite autoimune	3,58 (2,06—6,23) <sup>a</sup> ; 6,66 (3,22-13,76) <sup>b</sup> ; 3,18 (2,17-4,65) <sup>d</sup> ; 3,00 (1,60-5,62) <sup>e</sup>	-	-	-	-
Reação anafilática	2,66 (2,05-3,45) <sup>a</sup> ; 2,70 (1,89-3,84) <sup>b</sup> ; 2,00 (1,60-2,51) <sup>d</sup>	-	-	-	-
Choque anafilático	2,10 (1,39-3,17) <sup>a</sup> ; 2,03 (1,54-2,67) <sup>d</sup> ; 1,50 (1,03-2,20) <sup>e</sup>	-	-	-	-
Reação anafilactóide	2,54 (1,26-5,14) <sup>a</sup> ; 3,92 (1,83-8,38) <sup>b</sup> ; 3,94 (2,52-6,14) <sup>d</sup>	-	-	-	-
Sepse neutropênica	-	-	-	-	7,71 (2,88-20,63) <sup>h</sup>
Leucoencefalopatia multifocal progressiva	4,73 (2,67-8,39) <sup>h</sup>	-	-	-	-
Fibrose pulmonar	2,76 (1,93-3,93) <sup>c</sup> ; 2,14 (1,38-3,33) <sup>e</sup> ; 12,41 (3,78-40,70) <sup>f</sup> ; 3,74 (2,52-5,57) <sup>g</sup> ; 2,60 (1,61-4,20) <sup>h</sup>	1,28 (1,03-1,59) <sup>d</sup> ; 1,76 (1,35-2,30) <sup>e</sup> ; 2,09 (1,65-2,65) <sup>g</sup> ; 1,73 (1,23-2,43) <sup>h</sup>	1,63 (1,20-2,22) <sup>g</sup> ; 2,02 (1,45-2,81) <sup>h</sup>	3,68 (1,65-8,21) <sup>e</sup> ; 3,48 (1,56-7,77) <sup>g</sup> ; 8,72 (4,67-16,28) <sup>h</sup>	-
Angioedema	1,52 (1,05-2,22) <sup>a</sup> ; 1,52 (1,16-1,98) <sup>d</sup> ; 1,61 (1,17-2,21) <sup>e</sup>	-	-	-	-

FONTE: O autor, 2017

LEGENDA: ROR= Razão de Chance de Notificação; MMCDS= Medicamentos Modificadores do Curso da Doença; RAM= Reação Adversa a Medicamento; Subgrupos analisados: a= feminino (18-35 anos); b= masculino (18-35 anos); c= sexo não informado (18-35 anos); d= feminino (36-64 anos); e= masculino (36-64 anos); f= sexo não informado (36-64 anos); g= feminino (65-74 anos); h= masculino (65-74 anos); i= sexo não informado (65-74 anos). \*ROR estatisticamente significativo associado com MMCDS biológicos (IC95% inferior >1 e N>2), onde IC95%=intervalo de confiança e, N=número de RAMs notificada

## APÊNDICE 8 – NOTIFICAÇÕES TOTAIS DOS DMES ASSOCIADOS COM OS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

continua

Evento Médico Designado (DME)	Infliximabe	Etanercepte	Adalimumabe	Certolizumabe pegol	Golimumabe	Rituximabe	Anakinra	Abatacepte	Tocilizumabe	MMCDs biológicos	TOTAL
Agranulocitose	27	21	10	2	0	216	6	4	16	302	9952
Aplasia dos glóbulos vermelhos puros	1	5	2	0	0	19	0	1	2	30	1999
Anemia aplásica	6	13	17	3	4	21	0	0	1	65	2047
Anemia hemolítica autoimune	2	13	8	1	2	73	0	1	0	100	1493
Insuficiência da medula óssea	61	34	38	4	1	261	4	3	4	410	12474
Neutropenia febril	22	20	20	8	3	1097	0	5	7	1182	32803
Granulocitopenia	1	4	3	1	1	29	0	0	0	39	3767
Hemólise	6	7	6	1	0	40	0	0	5	65	3124
Anemia hemolítica	18	11	20	2	1	54	0	1	4	111	4834
Púrpura trombocitopênica imune	7	26	32	1	2	53	0	0	4	125	2934
Pancitopenia	121	113	139	12	15	467	9	13	52	941	28291
Púrpura trombocitopênica trombótica	12	7	7	2	0	21	0	1	2	52	2256
Surdez	43	145	129	7	8	27	0	7	6	372	5469
Perda de audição repentina	12	13	26	3	0	7	0	2	5	68	632
Cegueira	46	185	118	6	7	54	0	12	11	439	9269
Perfuração intestinal	108	67	223	25	8	36	2	11	31	511	3916
Colite neutropênica	0	0	0	0	0	18	0	0	0	18	550
Pancreatite	202	185	278	51	13	51	5	19	26	830	19390
Pancreatite aguda	62	48	65	12	5	20	0	8	28	248	10673



## APÊNDICE 8 – NOTIFICAÇÕES TOTAIS DOS DMES ASSOCIADOS COM OS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Evento Médico Designado (DME)	Infliximabe	Etanercepte	Adalimumabe	Certolizumabe pegol	Golimumabe	Rituximabe	Anakinra	Abatacepte	Tocilizumabe	conclusão	
										MMCDs biológicos	TOTAL
Insuficiência hepática aguda	17	13	11	2	2	<b>60</b>	<b>3</b>	1	5	114	5570
Hepatite autoimune	<b>63</b>	38	49	5	1	4	0	5	3	168	2495
Lesão hepática induzida por fármacos	39	36	50	7	6	18	1	1	<b>15</b>	173	6117
Insuficiência hepática	86	78	106	8	2	<b>158</b>	2	5	10	455	17318
Necrose hepática	19	4	6	1	0	14	<b>5</b>	0	0	49	3309
Hepatite fulminante	12	3	11	0	0	<b>43</b>	0	1	4	74	2832
Reação anafilática	<b>226</b>	87	114	37	11	<b>114</b>	3	<b>39</b>	<b>47</b>	678	14396
Choque anafilático	<b>117</b>	33	44	15	2	40	<b>3</b>	7	18	279	9582
Reação anafilactóide	<b>43</b>	4	8	1	0	<b>16</b>	0	1	4	77	1970
Infecção neutropênica	0	1	1	0	0	<b>22</b>	0	0	0	24	600
Sepse neutropênica	10	4	7	2	<b>4</b>	<b>87</b>	0	0	1	115	4505
Leucoencefalopatia multifocal progressiva	<b>30</b>	17	13	1	2	<b>504</b>	1	3	2	573	4705
Insuficiência renal	282	380	455	27	21	<b>277</b>	<b>14</b>	33	45	1534	47994
Fibrose pulmonar	<b>101</b>	<b>255</b>	<b>152</b>	<b>29</b>	5	<b>98</b>	2	<b>30</b>	<b>26</b>	698	5615
Angioedema	<b>130</b>	79	60	17	14	39	1	11	12	363	17483

FONTE: O autor (2017).

LEGENDA: DME (Evento Médico Designado); RAM (Reações Adversas a Medicamento); MMCD (Medicamento Modificador do Curso da Doença); Destaques em negrito: evento adverso e MMCD biológico associados por razão de chance de notificação (ROR)

